



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**ESTUDO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE  
TRIAZÓIS E TRIAZOLINAS DERIVADAS DA REAÇÃO  
DE BAYLIS-HILLMAN**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO SUBMETIDO À UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SANTA CATARINA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM  
QUÍMICA

ACADÊMICA: **MÁRCIA DIAS RAMOS**  
ORIENTADOR: **Prof. Dr. MARCUS M. SÁ**

Florianópolis – SC, Novembro de 2006.

## **MÁRCIA DIAS RAMOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Química, executado durante os semestres de 2005.2 a 2006.2, no Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Apresentado à disciplina QMC5510 – Estágio Supervisionado, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química.

**Coordenador de Estágio:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Iolanda da Cruz Viera

**Orientador do Estágio:** Prof. Dr. Marcus M. Sá

Florianópolis / SC

Semestre 2006.2.

*Este trabalho é dedicado aos meus pais, que em todos os momentos me apoiaram e acreditaram.*

*A felicidade ou miséria do homem é na maior parte feita por ele mesmo. Aquele, cuja mente não dirige sabiamente, nunca tomará o caminho certo; e aquele cujo corpo é louco e frágil nunca poderá avançar neste caminho.*

John Locke

## AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente aos meus pais, Maria de Lourdes e Eduardo, por todo amor, carinho, dedicação, educação, integridade e perseverança que me ofereceram e me ensinaram a valorizar. Muito obrigada, de coração!
- Ao Prof. Marcus M. Sá, pelas oportunidades que me ofereceu, pela paciência que teve, pelo apoio e pela bagagem enorme de conhecimentos que me concedeu.
- À minha enorme família que sempre esteve presente, em todos os momentos. Em especial, à minha grande amiga e companheira de todas as horas, Luciana (por toda a paciência, amor, carinho, lealdade e dedicação); aos meus irmãos e amigos, Rodrigo e Luiz; e aos meus tios, Pepito e Christina, Fátima e Sérgio.
- Aos Mestres, por toda dedicação, paciência, incentivo e pelo interesse que me despertaram pela Ciência. Em especial, aos professores: Antônio C. Joussef, Dilson Zanette, Rubens Stark, Ricardo Nunes, da UFSC. E aos professores: Jaísa Soares, Fábio Nunes, Adélia de Paula, Paulo Zarbin, Francisco Marques, Alfredo Oliveira, Aldo Zarbin e Patrício Peralta-Zamora, da UFPR.
- Às minhas professoras de Química do Ensino Médio, Leonora e Regina, por me despertarem tamanho interesse pela Química.
- Aos Mestres Giordana de Souza, Émerson D'al Negro (*O Eterno Samurai*) e André Michelin, pela amizade e pelo grande desenvolvimento que me proporcionaram.
- Aos colegas do LAB 302, Luciano Fernandes, Gustavo, Tula, Luciana, Lidiane, Sandro, Luciano Silva e Misael; e dos antigos laboratórios da UFPR, Giovana, Ângela, Antônio, Daiane, Denise, Emir, Tico, Jeff e Zé.
- Aos meus amigos Geibe, Dani, Pudim, Tati e Benter.
- À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e a Central de Análises.
- À Universidade Federal do Paraná, bem como seu Departamento de Química.
- Ao CNPq, pela confiança em mim depositada, através da concessão de minhas duas bolsas de Iniciação Científica.
- E por fim, Àquele que está sempre comigo, Deus.

## SUMÁRIO

## ÍNDICE ANALÍTICO

1. Resumo.....	1
2. Introdução.....	2
2.1. Reação de Baylis-Hillman.....	2
2.2. Síntese dos brometos alílicos derivados de produtos de Baylis-Hillman.....	3
2.3. Azidas orgânicas.....	4
2.3.1. Breve Histórico.....	4
2.3.2. Propriedades físico-químicas de azidas orgânicas.....	5
2.3.3. Preparação de azidas.....	6
2.4. Síntese de [1,2,3]-triazóis e triazolinas.....	8
2.5. Síntese de ésteres.....	9
3. Objetivos e Justificativas.....	11
3.1. Objetivos.....	11
3.1.1. Gerais.....	11
3.1.2. Específicos.....	11
3.2. Justificativas.....	13
4. Resultados e Discussão.....	14
4.1. Síntese dos $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxiésteres ( <b>1</b> ).....	14
4.2. Síntese dos brometos alílicos ( <b>5</b> ).....	15
4.2.1. Estudos de reatividade e propostas de mecanismo.....	17
4.3. Síntese das azidas alílicas ( <b>10</b> ).....	19
4.4. Síntese dos azidoésteres alílicos ( <b>14</b> ) via transesterificação.....	20

4.5. Síntese dos azidoácidos ( <b>13</b> ).....	21
4.6. Síntese dos azidoésteres alílicos ( <b>14</b> ) via esterificação dos ácidos ( <b>13</b> ).....	23
5. Secção Experimental.....	24
5.1. Procedimento experimental para síntese dos $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres <b>1a</b> e <b>1b</b> , produtos da reação de Baylis-Hillman..	24
5.1.1. 3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila ( <b>1a</b> ).....	24
5.1.2. 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de metila ( <b>1b</b> ).....	24
5.2. Procedimento experimental para síntese dos ( <i>Z</i> )-2-(bromometil)-2-propenoatos de metila ( <b>5a</b> e <b>5b</b> ).....	25
5.2.1. ( <i>Z</i> )-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila ( <b>5a</b> ).....	25
5.2.2. ( <i>Z</i> )-2-(Bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila ( <b>5b</b> ).....	25
5.3. Procedimento experimental para síntese dos ( <i>E</i> )-2-(azidometil)-3-aril-2-propenoatos de metila ( <b>10a</b> e <b>10b</b> ).....	25
5.3.1. ( <i>E</i> )-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila ( <b>10a</b> )....	26
5.3.2. ( <i>E</i> )-2-(Azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila ( <b>10b</b> ).....	26
5.4. Procedimento experimental para síntese dos ácidos ( <i>E</i> )-2-(azidometil)-3-aril-2-propenóicos ( <b>13a</b> e <b>13b</b> ).....	26
5.4.1. Ácido ( <i>E</i> )-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenóico ( <b>13a</b> ).....	26
5.4.2. Ácido ( <i>E</i> )-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenóico ( <b>13b</b> ).....	26
6. Conclusões.....	26
7. Perspectivas Futuras.....	28
8. Referências Bibliográficas.....	29
9. Anexos.....	32

Anexo I: Resumo apresentado na 14ª SBQ Regional Sul – 2006.

Anexo II: Artigo completo publicado na revista *Tetrahedron*, 2006.

Anexo III: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de acompanhamento da conversão

do  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi éster (**1a**) no respectivo brometo aílico **5a**

Anexo IV: Resumo apresentado na 29ª SBQ Nacional – 2006.

Anexo V: Resumo apresentado na 29ª SBQ Nacional – 2006.

Anexo VI: Espectros de IV e RMN- $^1\text{H}$  do azidoácido **13a**

Anexo VII: Espectros de IV, RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  do azidoácido **13b**



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Mecanismo de formação dos produtos de Baylis-Hillman.....	3
Esquema 2.	Preparação de brometos alílicos <b>5</b> através dos produtos de Baylis-Hillman <b>1</b> .....	4
Esquema 3.	Preparação do ácido ( <i>E</i> )-2,4-dimetil-2-hexenóico ( <b>7</b> ).....	4
Esquema 4.	Preparação de azidas alílicas via intermediários acetilados.....	7
Esquema 5.	Preparação de azidas, nitrilas e tiocianatos, etc. a partir de brometos alílicos.....	7
Esquema 6.	Síntese de triazóis derivados de produtos de Baylis-Hillman.....	8
Esquema 7.	Preparação de ésteres a partir de ésteres comerciais.....	9
Esquema 8.	Método direto de transesterificação catalisada por ácido.....	9
Esquema 9.	Mecanismo para reações de transesterificação em meio aquoso ácido.....	10
Esquema 10.	Método indireto de preparação de ésteres.....	10
Esquema 11.	Nova metodologia de síntese dos intermediários halogenados ( <b>5</b> ) para a posterior preparação das azidas alílicas ( <b>10</b> ).....	11
Esquema 12.	Obtenção de triazolinas ( <b>16</b> ) e triazóis ( <b>17</b> ) a partir das azidas alílicas ( <b>10</b> ).....	12
Esquema 13.	Representação das etapas deste trabalho.....	14
Esquema 14.	Síntese do brometo alílico <b>5b</b> .....	16
Esquema 15.	Síntese dos brometos alílicos <b>5</b> .....	16
Esquema 16.	Mecanismo com caráter $S_N1'$ .....	18
Esquema 17.	Mecanismo de Adição seguido de Eliminação.....	19
Esquema 18.	Síntese das azidas alílicas <b>10</b> a partir dos brometos <b>5</b> em acetona e água.....	19
Esquema 19.	Tentativa de transesterificação das azidas alílicas <b>10</b> .....	20
Esquema 20.	Metodologia alternativa para preparação dos azidoésteres <b>14</b> partindo dos ácidos carboxílicos <b>13</b> .....	22

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fenilazida e AZT.....	5
Figura 2. Estruturas cíclica ( <b>A</b> ) e linear ( <b>B</b> ) propostas para a azida ( $-N_3$ ).....	5

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Percentual de conversão do $\beta$ -hidroxi éster <b>1b</b> no correspondente brometo alílico <b>5b</b> .....	16
Tabela 2.	Síntese dos brometos <b>5</b> a partir dos álcoois <b>1</b> empregando catálise heterogênea.....	17
Tabela 3.	Tentativa de transesterificação das azidas <b>10</b> para obtenção dos ésteres alílicos <b>14</b> com emprego de $H_2SO_4$ .....	21
Tabela 4.	Síntese dos ácidos <b>13</b> partindo dos azidoésteres <b>10</b> .....	22
Tabela 5.	Síntese dos ésteres alílicos <b>14</b> a partir dos ácidos <b>13a</b> .....	23

## SIGLAS E ABREVIATURAS

DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
MeCN	Acetonitrila
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
$\Delta$	Aquecimento
cat.	Catalisador
CCD	Cromatografia em camada delgada
$\delta$	Deslocamento químico
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DMSO	Dimetil sulfóxido
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
Et	Etila
r.f.	Fator de retenção
IV	Infravermelho
Me	Metila
m	Múltiplo
pg.	Página
p.f.	Ponto de fusão
Rend.	Rendimento
RMN- <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN- <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singlete
Brine	Solução saturada de NaCl
SOLV.	Solvente
T.A.	Temperatura ambiente
T.R.	Tempo de reação

## 1. RESUMO

Este trabalho objetiva o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de triazolooxazepinonas e derivados triazolínicos a partir de reações de cicloadição intramolecular de azidoésteres propargílicos e alílicos, respectivamente.

A seqüência sintética proposta envolve 5 ou 6 etapas: os compostos de partida,  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres (**1**) foram obtidos através da reação de Baylis-Hillman. Em seguida, foram preparados, via brominação, os (*Z*)-2-(bromometil)-2-propenoatos (**5**), em altos rendimentos e condições brandas. Por sua vez, os (*E*)-2-(azidometil)-3-aryl-2-propenoatos de metila (**10**) foram sintetizados através do tratamento dos intermediários (**5**) com azoteto de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) em acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ . Dando seguimento, buscou-se a obtenção dos azidoésteres alílicos (**14**) e propargílicos (**15**) em uma etapa, via reação de transesterificação, ou em duas, através da hidrólise dos azidoésteres metílicos (**10**) e subsequente esterificação. De posse dos azidoésteres alílicos (**14**) ou propargílicos (**15**), pretende-se sintetizar os heterociclos inéditos triazolínicos (**16**) e triazólicos (**17**).

Os compostos de partida (**1**) foram preparados em bons rendimentos, a partir de acrilato de metila e diferentes aldeídos, de acordo com procedimentos descritos na literatura. Uma nova estratégia de obtenção dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-propenoatos (**5**), em condições mais brandas e menos agressivas ao meio ambiente, foi desenvolvida. A metodologia envolve emprego de catalisador heterogêneo reciclável (Amberlist 15<sup>®</sup>) e uso de sais de bromo ao invés de  $\text{HBr}$ , atendendo aos fundamentos da Química Verde.

De forma a obter o (*E*)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenoato de alila (**14a**) e análogos, foram realizadas tentativas de transesterificação do (*E*)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**10a**) com excesso de álcool alílico na presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Entretanto, as condições estudadas não foram eficientes para se observar produtos de transesterificação em grande extensão. Longos tempos de reação e concentrações elevadas de ácido provocaram a decomposição parcial do azido composto.

A estratégia alternativa, em duas etapas, consistiu na hidrólise inicial dos ésteres **10** seguido de esterificação dos ácidos correspondentes **13**. Após testar diversas condições reacionais, a hidrólise de **10a** sob condições básicas ( $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ ,  $\text{MeOH}$ , 3 dias,  $25^\circ\text{C}$ ) forneceu o ácido (*E*)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenóico (**13a**) em bons rendimentos. Foi também sintetizado de maneira análoga, a partir de hidrólise alcalina do derivado piperonílico **10b**, o ácido (*E*)-2-(azidometil)-3-(3,4-metilenodioxi)-fenil-2-propenóico (**13b**) (inédito). Por sua vez, tentativas preliminares de esterificação dos ácidos **13a** e **13b** com álcool alílico na presença de ácido *p*-toluenossulfônico podem ter fornecido os ésteres esperados **14a** e **14b**, os quais se encontram em etapa de purificação e caracterização.

## 2. INTRODUÇÃO

A busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da Síntese Orgânica no mundo contemporâneo. Compostos orgânicos de origem sintética estão presentes na preparação e formulação de alimentos e insumos agrícolas, utensílios e materiais domésticos, produtos farmacêuticos e de higiene.<sup>1</sup>

Muitas destas estruturas contêm sistemas cíclicos com ligações entre um carbono e outro elemento. Normalmente essas ligações ocorrem entre carbono-nitrogênio, carbono-oxigênio e carbono-enxofre, sendo assim denominados de heterocíclicos. O acesso a substâncias possuindo estruturas complexas e ainda inéditas requer o desenvolvimento de reagentes mais versáteis e métodos sintéticos cada vez mais eficientes.<sup>2</sup> O grupamento azida está presente na estrutura de importantes intermediários sintéticos empregados na preparação de vários derivados nitrogenados,<sup>3-6</sup> incluindo heterociclos, produtos naturais e substâncias biologicamente ativas.<sup>7-11</sup> Dessa forma, controlar e explorar a reatividade de moléculas polifuncionais e compreender os mecanismos de transformação envolvidos nos processos químicos representam desafios que necessitam ser abordados.

A elevada demanda por alimentos produzidos de forma mais econômica e harmoniosa com o ambiente requer a utilização de insumos agrícolas pouco tóxicos e de reduzido impacto ambiental. A substituição de processos químicos que envolvem reagentes e solventes tóxicos por métodos fundamentados na Química Verde<sup>12,13</sup> é uma tendência cada vez maior na produção industrial. A utilização extensiva de produtos agro-químicos convencionais no setor primário e a fabricação de insumos agrícolas com geração de resíduos industriais de difícil tratamento são procedimentos que devem ser substituídos por outros que, na busca de um desenvolvimento sustentável, sejam menos danosos à natureza.<sup>14</sup>

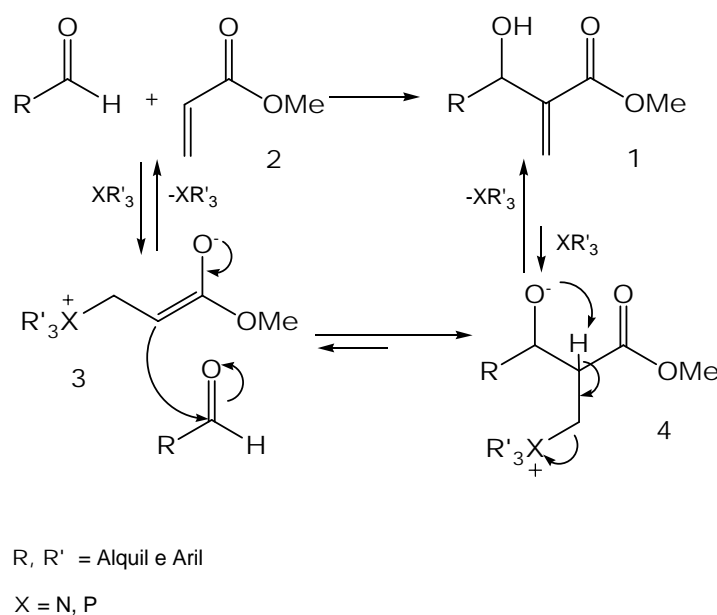
Nos próximos tópicos, serão apresentadas algumas metodologias para a síntese de brometos alílicos, azidas alílicas, azidoácidos e azidoésteres buscando a preparação de triazóis e triazolinas, partindo-se de produtos da reação de Baylis-Hillman.

### 2.1. Reação de Baylis-Hillman

A reação de Baylis-Hillman tem sido extensivamente utilizada em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono.<sup>15</sup> A reação produz derivados de acrilatos densamente funcionalizados, a partir de reagentes simples, baratos e sob condições brandas. Apresenta alta versatilidade, podendo-se utilizar diversos alcenos ativados (como acrilatos, acrilonitrila, cetonas

$\alpha,\beta$ -insaturadas, etc.) e eletrófilos (aldeídos, cetonas, iminas, etc.). Os  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres formados (**1**) servem como precursores na síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos e de ocorrência natural.<sup>15,16</sup>

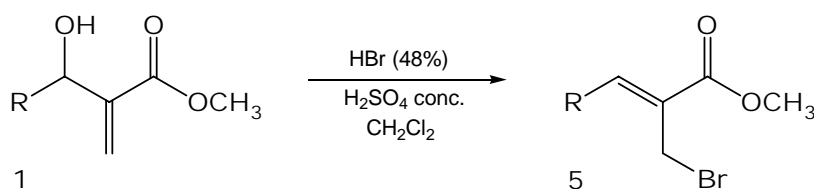
O mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman<sup>16</sup> passa pelo ataque nucleofílico da espécie  $\text{XR}'_3$  sobre o carbono  $\beta$ - do acrilato (**2**), com formação de um intermediário zwitteriônico (**3**), considerada como a etapa lenta do processo. Este intermediário (**3**) reage nucleofilicamente sobre o carbono carbonílico de um aldeído formando o intermediário (**4**), o qual é convertido ao  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi éster (**1**) via transferência de hidrogênio inter ou intramolecular (Esquema 1).



**Esquema 1:** Mecanismo de formação dos produtos de Baylis-Hillman.

## 2.2. Síntese dos brometos alílicos derivados de produtos de Baylis-Hillman

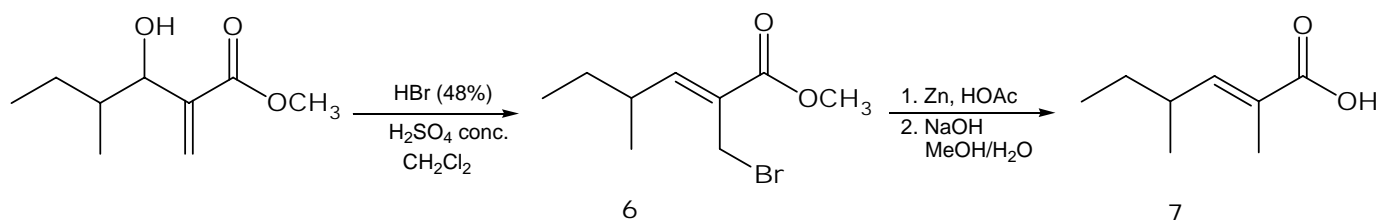
A conversão de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1** em haletos é de grande importância para a obtenção de intermediários avançados em síntese orgânica. Apesar de utilizar condições relativamente drásticas, uma das metodologias mais empregadas na preparação de brometos alílicos **5** consiste no tratamento de um álcool secundário alílico com  $\text{HBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$ , fornecendo olefinas trissubstituídas em bons rendimentos e com estereoquímica da dupla ligação definida (*Z*)<sup>17,18</sup> (Esquema 2).



R = Alquil, aril

**Esquema 2:** Preparação de brometos alílicos **5** através dos produtos de Baylis-Hillman **1**.

Como exemplo do emprego desta metodologia, o derivado bromado (**6**) foi descrito por nosso grupo de pesquisa como intermediário na síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**7**),<sup>18</sup> um feromônio presente nas glândulas mandibulares das formigas macho do gênero *Camponotus* e responsável pelo seu vôo de acasalamento (Esquema 3).



**Esquema 3:** Preparação do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**7**).

Buscando o desenvolvimento de metodologias mais simples, e visando a preparação destes derivados halogenados (**5**) de maneira mais branda, algumas metodologias sintéticas empregando suportes sólidos, como haletos de Cu(II) adsorvidos em sílica<sup>19</sup> e sais de lítio, potássio ou sódio em Montmorilonita KSF<sup>20</sup> ou em NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub><sup>21</sup> já foram descritas anteriormente.

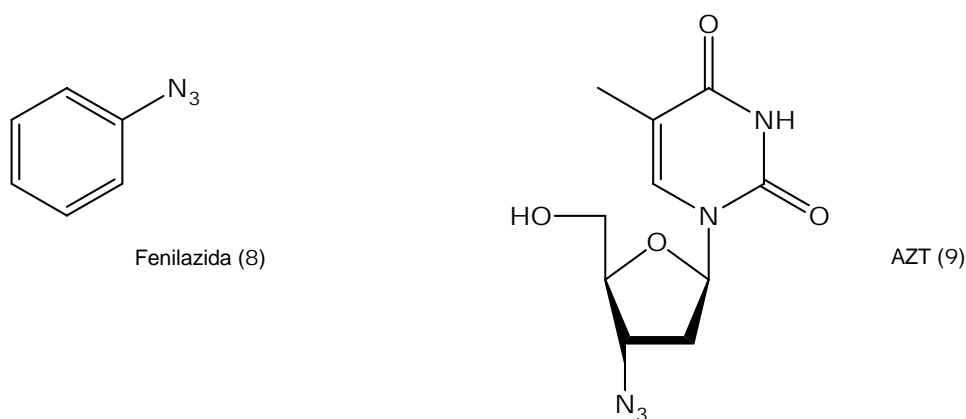
## 2.3. Azidas orgânicas

### 2.3.1. Breve Histórico

As azidas constituem intermediários extremamente versáteis em síntese para a preparação de uma ampla variedade de compostos nitrogenados. Desde a preparação da primeira azida orgânica, a fenilazida (**8**, Figura 1), por Peter Griess em 1864, esta classe de derivados sintéticos vem despertando grande interesse.<sup>3,4</sup> Mais recentemente, perspectivas completamente novas têm sido desenvolvidas para seu uso na química de peptídeos, química combinatória e na síntese de heterociclos. Azidas orgânicas assumiram uma posição bastante importante na interface entre química, biologia, medicina e ciências de materiais.



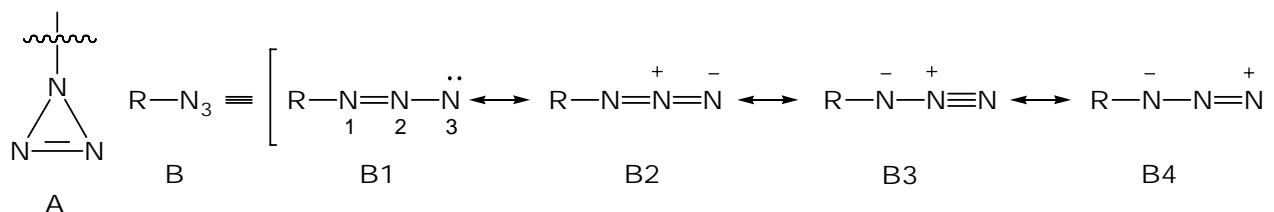
Estes azido compostos receberam atenção considerável nas décadas de 50 e 60,<sup>22,23</sup> com novas aplicações da química de acil, aril e alquil azidas. O interesse industrial nas azidas orgânicas começou com o uso destas na síntese de heterociclos, como triazóis e tetrazóis, bem como com sua aplicação como explosivos e como grupos funcionais em fármacos. Por exemplo, pode-se citar o uso de azidonucleosídeos, como o 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT) no tratamento da AIDS (**9**, Figura 1).<sup>22</sup> Diversas azidas com baixo peso molecular, como metilazida ( $\text{CH}_3\text{N}_3$ ) e diazidometano ( $\text{N}_3\text{CH}_2\text{N}_3$ ), são substâncias explosivas que sofrem decomposição com liberação de nitrogênio se submetidas a uma energia externa, como pressão, impacto ou aquecimento. Azotetos de metais pesados são utilizados, por exemplo, como detonadores de explosivos. Já o azoteto de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) é utilizado em *airbags*. Apesar de suas propriedades explosivas, as azidas orgânicas são intermediários bastante valiosos em síntese orgânica. Elas são utilizadas, por exemplo, em cicloadições, na síntese de anilinas,<sup>23</sup> e como precursores de nitrenos.



**Figura 1:** Fenilazida e AZT

### 2.3.2. Propriedades físico-químicas de azidas orgânicas

A determinação estrutural do grupamento azida tem origem no postulado inicial de Curtius e Hantzsch, que sugeriram uma estrutura cíclica (**A**).<sup>24</sup> Porém, esta foi rapidamente revisada em favor da estrutura linear **B** (Figura 2).



**Figura 2:** Estruturas cíclica (**A**) e linear (**B**) propostas para a azida ( $-\text{N}_3$ ).

Estruturas mesoméricas polares são responsáveis pela estabilização de azidas aromáticas por conjugação com o sistema  $\pi$  aromático. Também são responsáveis pela fácil decomposição em nitrogênio e nitreno,<sup>25</sup> assim como por sua reatividade como um 1,3-dipolo. A regioselectividade de suas reações com eletrófilos e nucleófilos é explicada com base na estrutura mesomérica **B4** (ataque em N-3 por nucleófilos, enquanto que eletrófilos são atacados por N-1). As estruturas polares de ressonância **B2** e **B3** são responsáveis pela forte banda de absorção em aproximadamente 2100  $\text{cm}^{-1}$  em espectros de Infravermelho. O íon azoteto é considerado um pseudo-haleto<sup>26</sup> e azidas orgânicas são similares em certos aspectos a compostos halogenados orgânicos. Por exemplo, em reações de substituição aromática o grupamento azido atua como um substituinte direcionador *orto* e *para*.

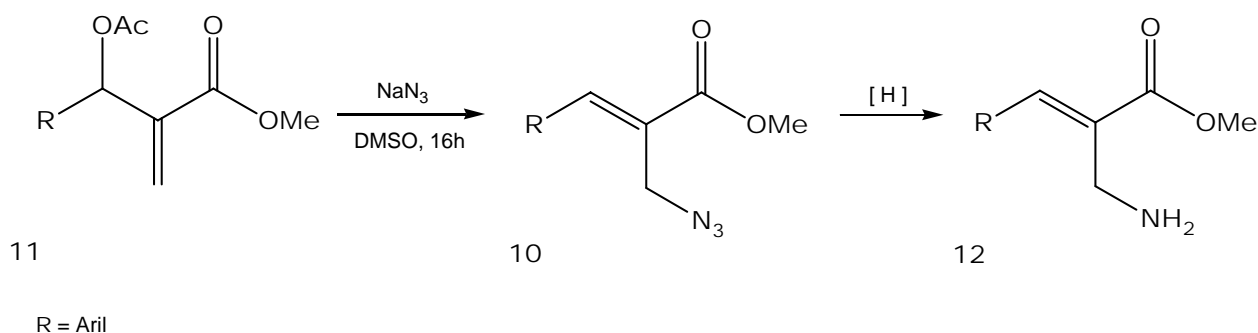
### 2.3.3. Preparação de azidas

A grande versatilidade sintética encontrada em substâncias contendo o grupamento azido em sua estrutura torna esta classe de compostos de grande interesse em síntese orgânica. Diversas metodologias visando a preparação de azidas têm sido descritas.<sup>3,4, 27-30</sup>

De forma geral, azidas orgânicas podem ser preparadas por cinco métodos diferentes: (a) inserção do grupo  $\text{N}_3$  (substituição ou adição); (b) inserção de um grupo  $\text{N}_2$  (transferência de diazo); (c) inserção de um átomo de nitrogênio (diazotização); (d) clivagem de triazinas e compostos análogos; e (e) rearranjo de azidas. As alquil azidas normalmente são preparadas utilizando-se reações de substituição nucleofílica clássica.

De acordo com Alvarez e colaboradores,<sup>28</sup> pode-se preparar azidas a partir da reação dos brometos alquílicos, alílicos ou benzílicos com  $\text{NaN}_3$  em DMSO. Uma recente publicação demonstrou a transformação de brometos em azidas, com diferentes substratos, com emprego de irradiação por microondas como um método rápido de obtenção dos produtos desejados.<sup>30</sup>

O primeiro trabalho de preparação de azidas alílicas **10** a partir de derivados da reação de Baylis-Hillman foi descrito por Foucaud e colaboradores,<sup>31</sup> onde a reação do acetato derivado **11** (preparado a partir do  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi éster **1**) com  $\text{NaN}_3$  em DMSO forneceu a azida **10**, após 16 horas de reação, seguido de redução<sup>32</sup> da azida para os amino ésteres correspondentes (**12**) (Esquema 4).

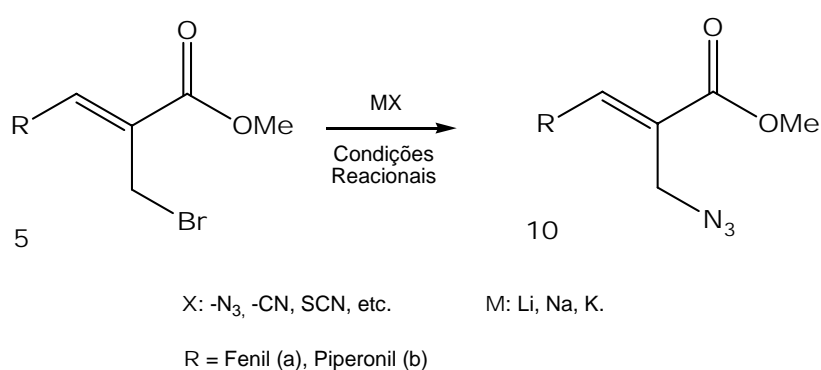


**Esquema 4:** Preparação de azidas e aminas alílicas via intermediários acetilados.

As azidas alílicas podem servir ainda como intermediários sintéticos avançados, como por exemplo na síntese de *N*-alil iminas, descrito por nosso grupo de pesquisa.<sup>33</sup> A conversão da respectiva azida alílica em imina ocorre através de uma reação tandem Staudinger/aza-Wittig utilizando  $\text{PPh}_3$  em presença de aldeídos, obtendo-se *N*-alil iminas em bons rendimentos.

Recentemente, Yadav e colaboradores<sup>34</sup> prepararam diversas azidas alílicas a partir da reação dos acetatos derivados de Baylis-Hillman (**11**) com  $\text{NaN}_3$  em água. A reação é completada entre 3 e 6 horas, possibilitando desta forma a obtenção de compostos altamente funcionalizados e sem a utilização de solventes tóxicos.

Os brometos alílicos **5** possuem grande potencial sintético, pois contêm o bromo (bom grupo de saída, por suportar bem uma densidade de carga negativa) ligado a um carbono primário de um sistema alil, viabilizando sua expulsão rápida em reações de substituição com nucleófilos representativos tais como azidas, nitrilas e tiocianatos,<sup>35</sup> obtendo-se derivados mais funcionalizados (Esquema 5).

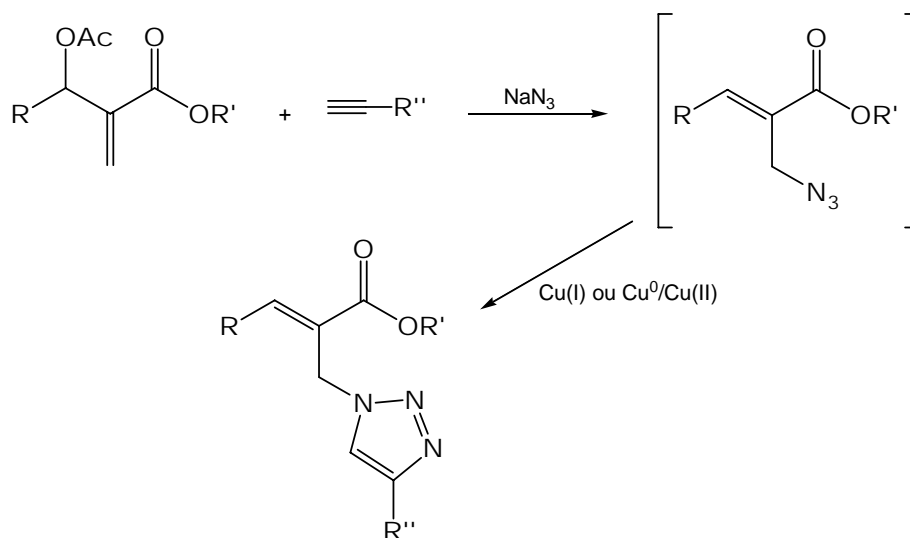


**Esquema 5:** Preparação de azidas, nitrilas e tiocianatos, a partir de brometos alílicos.

## 2.4. Síntese de [1,2,3]-triazóis e triazolinas

As azidas, como indicado na Figura 2 (pg. 5), possuem algumas estruturas mesoméricas, nas quais as cargas positivas e negativas são distribuídas de forma diferenciada, atuando como um dipolo. Por isso, quando é colocada na presença de um dipolarófilo (como um alcino ou alceno), a reação é favorecida segundo o mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar.<sup>36a</sup> Esta reação é conhecida como cicloadição de Huisgen.<sup>36b</sup>

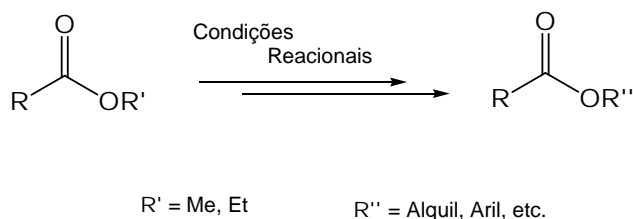
Metodologias sintéticas empregando reações de cicloadição entre azido compostos e alcinos (ou alcenos) para a formação de [1,2,3]-triazóis (ou triazolinas) têm recebido considerável atenção recentemente.<sup>37,38</sup> Uma variação desta reação, conhecida como *click chemistry*,<sup>39</sup> possui todos os atributos importantes para uma transformação química perfeita: fornece produtos em rendimentos excelentes e facilmente purificados, possui alta generalidade e seletividade, utiliza reagentes e condições simples e gera resíduos e sub-produtos inofensivos. Além disso, os triazóis e derivados produzidos encontram aplicação nas áreas farmacêutica e agrícola, bem como na preparação de corantes e inibidores de corrosão. Recentemente, Chandrasekhar e colaboradores<sup>40</sup> e Kumar e colaboradores<sup>41</sup> estudaram a reatividade de azidas alílicas derivadas de adutos de Baylis-Hillman frente a estruturas acetilênicas, formando os triazóis correspondentes via reação bimolecular (Esquema 6).



**Esquema 6:** Síntese de triazóis derivados de produtos de Baylis-Hillman.

## 2.5. Síntese de ésteres

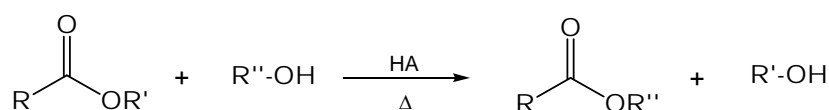
Os ésteres comerciais possuem características importantes como estabilidade e simplicidade estrutural, além de serem relativamente inertes. Os ésteres mais comuns são os metílicos e etílicos. Portanto, quando almeja-se preparar um éster diferente, possuindo grupos funcionais mais complexos, é necessário a utilização de metodologias sintéticas seletivas e brandas (Esquema 7).



**Esquema 7:** Preparação de ésteres a partir de ésteres comerciais.

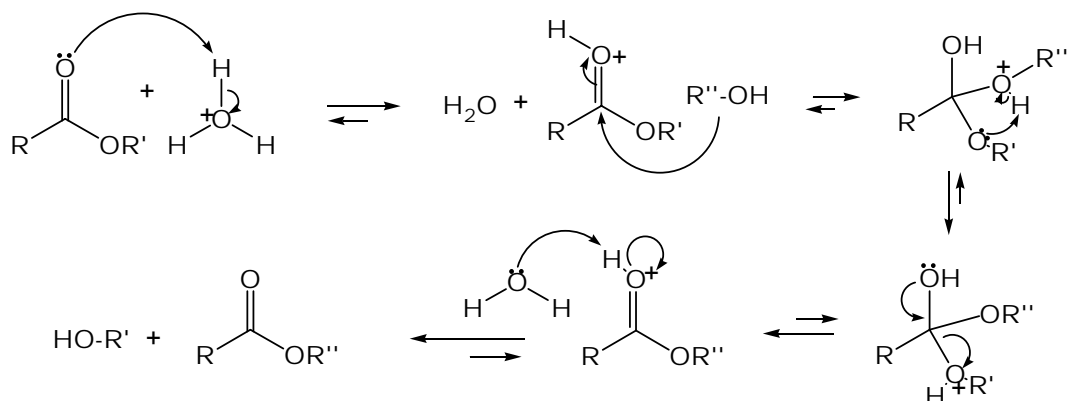
As metodologias mais comuns na síntese de ésteres, quando o material de partida também é um éster, se apresentam de duas formas. Uma delas é considerada direta: ocorre através do processo de transesterificação, onde o éster desejado é obtido em uma única etapa. A outra forma é indireta, através de duas etapas: hidrólise do éster de partida, e posterior esterificação do ácido carboxílico intermediário.

O método da transesterificação<sup>42</sup> consiste basicamente em dissolver o éster de partida no álcool de interesse em excesso, em meio ácido e com emprego de calor, para se obter o produto de substituição (Esquema 8).



**Esquema 8:** Método direto de transesterificação catalisada por ácido.

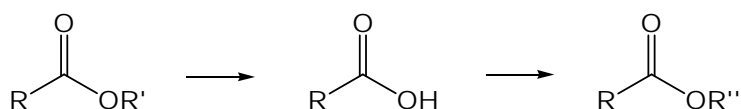
O mecanismo proposto para reações de transesterificação é muito similar aos de esterificação quando catalisadas por ácido.<sup>42</sup> Ambas são reações de ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, resultando nos ésteres de interesse (Esquema 9). O equilíbrio mantém-se deslocado no sentido dos produtos através da técnica de adição de um dos reagentes em excesso. Normalmente o éster de partida é utilizado em quantidades estequiométricas e o álcool é adicionado em excesso.



**Esquema 9:** Mecanismo para reações de transesterificação em meio aquoso ácido.

Apesar de o método direto ser sinteticamente mais atrativo, nem sempre a preparação, purificação e caracterização dos ésteres sintetizados é possível. Desta forma, uma alternativa eficiente para este problema é a utilização do método indireto.

O método indireto de preparação de ésteres consiste na hidrólise do material de partida seguido de alquilação do ácido resultante com haletos orgânicos, em meio básico, ou por reações de esterificação com álcoois<sup>43</sup> (Esquema 10).



**Esquema 10:** Método indireto de preparação de ésteres.

Hidrólises de ésteres podem ser realizadas sob catálise básica, chamada de saponificação, e catálise ácida, conhecida como esterificação reversa de Fisher.<sup>43</sup> Após a etapa de hidrólise, o ácido carboxílico é esterificado de forma a se obter o éster de interesse. Exemplos conhecidos de esterificação de ácidos carboxílicos são os que fazem uso de haletos orgânicos em meio básico,<sup>44,45</sup> obtendo-se o produto de substituição, ou métodos que envolvem catálise ácida utilizando um dos reagentes em excesso (normalmente o álcool). Pode-se, ainda, através da inclusão de mais uma etapa sintética, incorporar ao carbono carbonílico um bom grupo de saída, como cloreto, tosilato ou trimetilsilano, viabilizando a esterificação desejada somente numa etapa seguinte.

### 3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

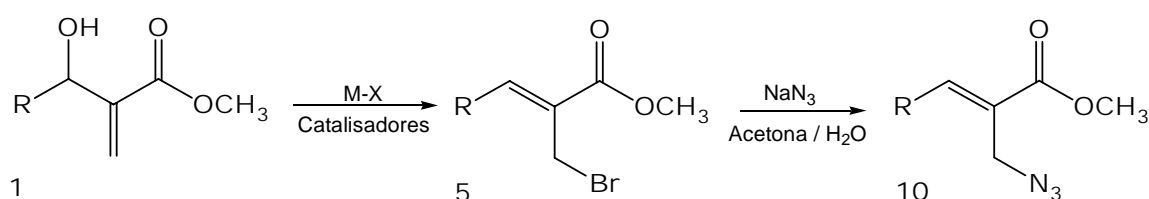
#### 3.1. Objetivos

##### 3.1.1. Gerais

- Síntese e caracterização de produtos de Baylis-Hillman e derivados.
- Desenvolvimento de nova metodologia sintética para preparação de brometos alílicos derivados da reação de Baylis-Hillman.
- Síntese e caracterização de azidas alílicas como intermediários avançados, através de metodologias estudadas no grupo.
- Desenvolvimento de metodologia de síntese de ésteres alílicos e propargílicos ainda não descritos na literatura.
- Síntese de [1,2,3]-triazóis e triazolinas a partir de cicloadição intramolecular 1,3-dipolar.

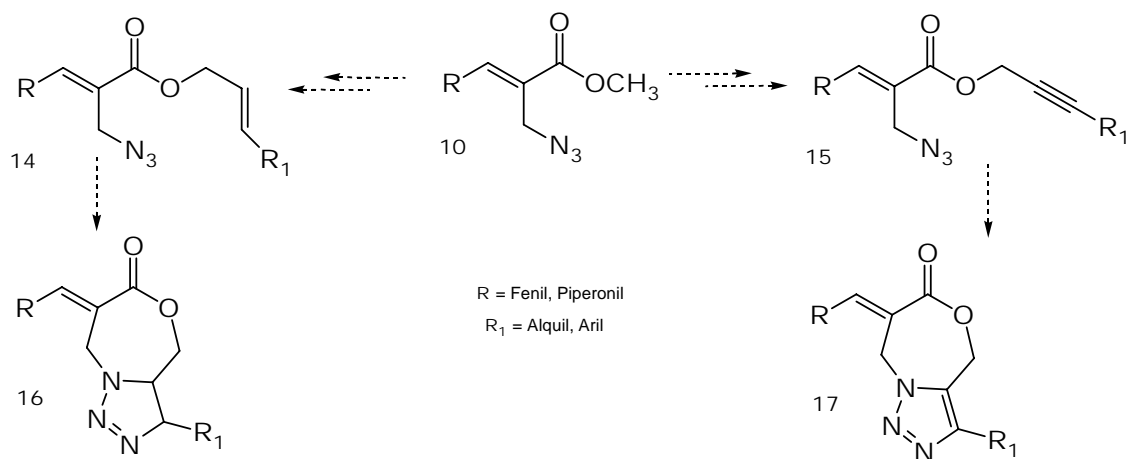
##### 3.1.2. Específicos

Este trabalho inclui o estudo de novas metodologias sintéticas na preparação dos derivados halogenados **5** empregando catálise heterogênea. Este estudo consiste em testar diversos catalisadores com diferentes sais de haletos em solventes economicamente viáveis e de fácil remoção, como acetonitrila e acetona, com o propósito de estabelecer condições mais brandas e utilizar reagentes simples e de fácil acesso (Esquema 11).



**Esquema 11:** Nova metodologia de síntese dos intermediários halogenados (**5**) para a posterior preparação das azidas alílicas (**10**).

As azidas alílicas **10** são compostos chave para o desenvolvimento deste trabalho, tendo em vista que serão precursoras dos respectivos ésteres alílicos **14** e propargílicos **15**. Estes compostos serão submetidos a cicloadição intramolecular 1,3 dipolar sob condições térmicas, a fim de se obter os produtos triazolínicos **16** e triazólicos **17**, respectivamente (Esquema 12).



**Esquema 12:** Obtenção de triazolininas (**16**) e triazóis (**17**) a partir das azidas alílicas (**10**).



### 3.2. Justificativas

O método de preparação de produtos da reação de Baylis-Hillman tem sido explorado em síntese orgânica por viabilizar uma síntese simples, direta, ambientalmente favorável e com uma excelente economia atômica para a obtenção de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres. Por apresentar estas características, esta metodologia foi aplicada de modo a se obter os compostos de partida (1).

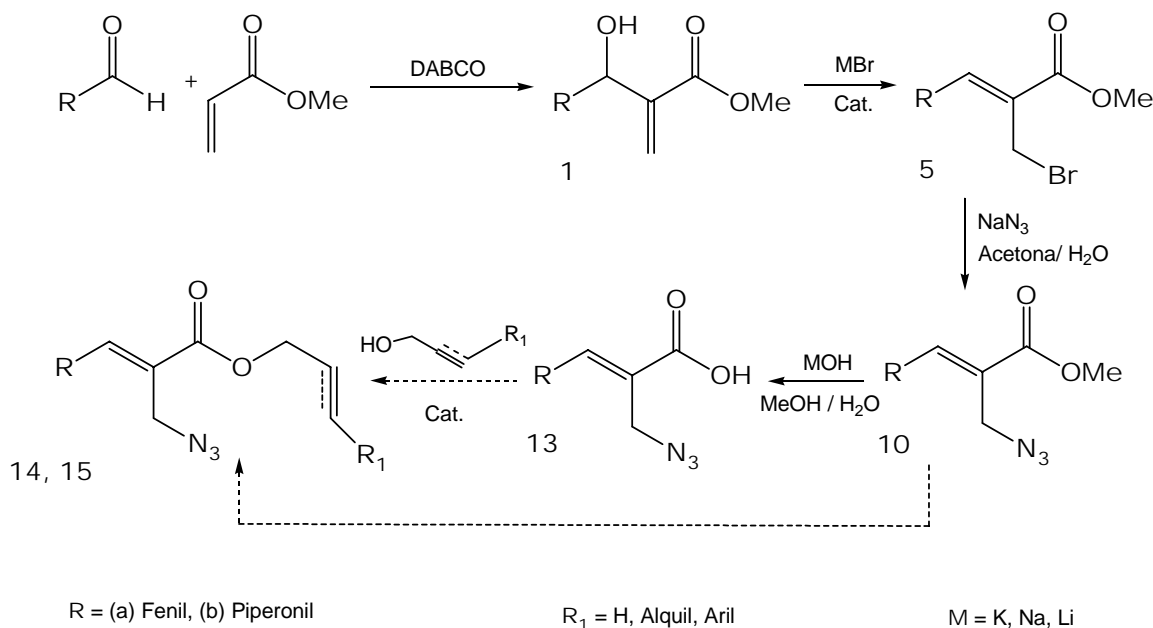
As reações de halogenação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres derivados da reação de Baylis-Hillman normalmente empregam condições drásticas, tais como HBr na presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .<sup>17,18</sup> Já a combinação de sais de haletos com catalisadores heterogêneos tem sido reportada recentemente como opção vantajosa para a obtenção de haletos alílicos 5.<sup>19-21</sup> Buscando a obtenção de brometos alílicos de forma limpa, rápida, econômica e sustentável, foi investigada uma nova estratégia para sua síntese.

Compostos multifuncionais possuindo grupos nitrogenados reativos como azida<sup>3-6</sup> têm sido extensivamente utilizados como intermediários sintéticos na preparação de heterociclos, produtos naturais e substâncias de interesse biológico e farmacêutico. Neste trabalho, azidas alílicas (10) são sintetizadas a partir dos brometos correspondentes como intermediários avançados para a síntese de triazolinas (16) e triazóis (17).

A síntese de triazóis e triazolinas, a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e dipolarófilos, fornece produtos de importância biológica e industrial em rendimentos excelentes a partir de condições simples e com geração mínima de resíduos e sub-produtos atóxicos.<sup>37-39</sup> Este trabalho buscará a síntese de triazóis e derivados triazolínicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular, fornecendo desta forma heterociclos de sete membros com potencial atividade biológica e ainda inéditos na literatura.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No decorrer deste trabalho, foram estudadas algumas metodologias para a síntese de heterociclos triazólicos e triazolínicos a partir de azido compostos provenientes de produtos da reação de Baylis-Hillman (Esquema 13).



**Esquema 13:** Representação das etapas deste trabalho.

### 4.1. Síntese dos $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres (1)

Os álcoois de partida **1** (Esquema 13) foram preparados através do procedimento descrito na literatura conhecido como reação de Baylis-Hillman.<sup>16,17</sup> Esta transformação envolve a reação entre um acrilato (ou outro componente que contenha uma dupla ligação C=C conjugada com um grupo eletrofílico) e um aldeído, resultando em um álcool funcionalizado. É interessante por apresentar economia atômica, ausência de solvente e quando DABCO é empregado como base, é facilmente removido do meio reacional com tratamento aquoso por apresentar alta solubilidade em água. Um inconveniente deste método é a lentidão: suas reações levam de 7 a 30 dias para se completar, dependendo da natureza do substituinte (**1a**, 7 dias; **1b**, 30 dias).

Os produtos reacionais (**1a** e **1b**) obtidos por este método foram submetidos a tratamento com bissulfito de sódio para remoção dos aldeídos de partida (com formação do sal orgânico de bissulfito solúvel em água), seguido de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel para remoção do acrilato e demais impurezas. Os produtos foram obtidos em alto grau de pureza e

bons rendimentos (**1a**, 74%; **1b**, 64%). O espectro de RMN-<sup>1</sup>H de cada um dos produtos apresenta um conjunto de três singletos característicos, correspondentes ao hidrogênio ligado ao carbono da hidroxila ( $\delta$ : **1a**, 5,52 ppm; **1b**, 5,48 ppm) e aos os dois hidrogênios olefínicos ( $\delta$ : **1a**, 5,83 e 6,29 ppm; **1b**, 5,86 e 6,33 ppm). Comparados aos dados da literatura,<sup>31</sup> os resultados confirmam a formação dos produtos.

## 4.2. Síntese dos brometos alílicos (**5**)

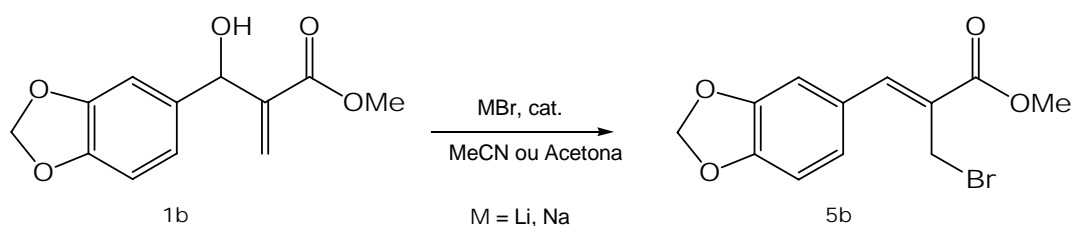
A metodologia utilizada inicialmente para obter os brometos alílicos **5** (**Método A**) consistiu na síntese descrita na literatura (Esquema 2, Introdução, pg. 4),<sup>17,18</sup> a partir da reação dos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres (**1**) na presença de HBr 48% e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, com tempos de reação de 1-12 horas, à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (**5a**, 80% e **5b**, 84%), depois de purificados por cromatografia em coluna de sílica gel para remoção de subprodutos e impurezas.

Esta conversão pôde ser acompanhada qualitativamente por CCD [eluída com hexano/acetato de etila (9:1)], pois os álcoois (**1**) são mais polares que os brometos (**5**), resultando em r.f. bem distintos um do outro.

Buscando uma metodologia de obtenção dos brometos alílicos **5**, envolvendo condições reacionais mais brandas e solventes menos agressivos ao meio ambiente, foi testado inicialmente o método reacional descrito por Das e colaboradores,<sup>21</sup> que emprega catálise heterogênea (com NaHSO<sub>4</sub> adsorvido em sílica) na presença de sais de haletos. Entretanto, este método não se demonstrou reproduzível em nosso laboratório de pesquisa, mesmo quando fielmente seguido.

Foi então iniciado o estudo de uma nova metodologia para a obtenção dos brometos alílicos **5** sob condições mais favoráveis (**Método B**). Este estudo foi baseado no emprego de catálise heterogênea e solventes menos agressivos ao meio ambiente, além da substituição de HBr (ácido forte, corrosivo e cancerígeno) por sais inorgânicos de bromo. Duas seqüências de reações foram realizadas. A primeira partiu de um único substrato (**1b**) e objetivou otimizar o método a partir de diversas variações nas condições reacionais, incluindo mudanças no catalisador, sal de bromo e solvente, para definir quais os parâmetros mais adequados. A segunda seqüência foi realizada para vários substratos, buscando estudar a aplicabilidade das condições pré-estabelecidas.

Na primeira seqüência, foi avaliada a reatividade do álcool **1b** frente aos catalisadores Amberlist 15<sup>®</sup>, Montmorilonita KSF e K10, NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub>, Peneira Molecular 5 Å e Zeólita ZSM-5, na presença de brometos de lítio (ou sódio) em acetonitrila ou acetona (Esquema 14, Tabela 1).



**Esquema 14: Síntese do brometo alílico 5b**

**Tabela 1.** Percentual de conversão do  $\beta$ -hidroxi éster **1b** no correspondente brometo alílico **5b**.<sup>a</sup>

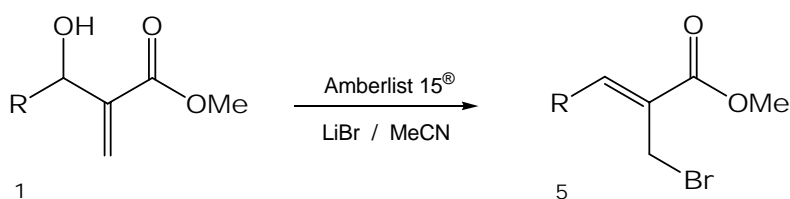
	Catalisador	m cat. (g)	Haleta	Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	Amberlist 15 <sup>®</sup>	1	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
2	Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,5	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
3	Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,25	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
4	Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,5	LiBr/NaBr <sup>c</sup>	Acetona	100
5	NaHSO <sub>4</sub> .SiO <sub>2</sub>	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	100
6	NaHSO <sub>4</sub> .SiO <sub>2</sub>	0,5	LiBr/NaBr	Acetona	100
7	Peneira Molecular 5A	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	0
8	Montmorilonita K10	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	0
9	Montmorilonita KSF	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	30
10	Zeólita ZSM-5/NH <sub>4</sub> Cl	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	30

a) Foi utilizado 1 mmol do álcool **1b** para todas as reações. Tempo de reação: 1h. b) Determinado por RMN- <sup>1</sup>H; c)

LiBr/NaBr: reações foram testadas com ambos os sais, obtendo-se resultados equivalentes.

A partir do substrato **1b** e brometo de lítio em acetonitrila, obteve-se 100% de conversão para o produto **5b** após uma hora de reação (entradas 1 a 3), tanto com Amberlist 15<sup>®</sup>, como com NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub> (entradas 5 e 6). No teste realizado com acetona ao invés de acetonitrila como solvente, foram obtidos resultados positivos tanto com o uso de LiBr, quanto com NaBr (entradas 4 e 6). Dos outros suportes testados, apenas Montmorilonita KSF (entrada 9) e Zeólita ZSM-5 (entrada 10) geraram os produtos, mas em baixos rendimentos (30%).

Após realizar outros testes, foi estabelecida a melhor condição: 1,0 mmol de **1**, 1,0 g de Amberlist 15<sup>®</sup>, 2,0 mmol de LiBr e 3,0 mL de acetonitrila ou acetona, à 25 °C. Com estas condições pré-estabelecidas, foi então realizada a segunda bateria de sínteses, estendendo a metodologia para outros substratos (Esquema 15). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos na maioria dos casos (comparado ao Método A), como apresentado na Tabela 2.



**Esquema 15: Síntese dos brometos alílicos 5**

**Tabela 2:** Síntese dos brometos **5** a partir dos álcoois **1** empregando catálise heterogênea.<sup>a</sup>

	Produto	R	Rend.(%) <sup>b</sup>	Rend.(%) <sup>c</sup>	t (h)
			HBr/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	LiBr/Amberlist 15 <sup>®</sup>	
1	<b>5a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	64	6
2	<b>5b</b>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	60	91	1
3	<b>5b</b>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	---	90 <sup>d</sup>	1
4	<b>5b</b>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	---	77 <sup>e</sup>	1
5	<b>5c</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	85	85	2
6	<b>5d</b>	( <i>E</i> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	64	75	0,5
7	<b>5e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	45 <sup>f</sup>	4
8	<b>5f</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	0	50
9	<b>5g</b>	CH <sub>3</sub>	70	75	6

a) Condições: 1.0 mmol de **1**, 1.0 g de Amberlist 15<sup>®</sup>, 2.0 mmol de LiBr, acetonitrila (3mL), 25 °C, agitação magnética; b) Método A, dados da Ref. 18; c) Rendimento em massa dos produtos isolados e purificados; d) 0.5 g de Amberlist 15<sup>®</sup> / 1 mmol de **1** foram utilizados; e) A reação foi realizada com Amberlist 15<sup>®</sup> reciclada; f) A reação foi submetida a refluxo (60-70 °C) por 4 h.

Pelos dados da Tabela 2, fica evidente que os álcoois com substituintes ricos em elétrons, como o derivado do piperonil (entrada 2) e naftil (entrada 5), reagem bem frente à metodologia empregada, enquanto álcoois contendo grupos aromáticos retiradores de densidade eletrônica (entradas 7 e 8) são poucos reativos. É importante salientar que é possível o uso de menores quantidades de catalisador (entrada 3), bem como reutilizá-lo após uma reação, apesar de haver um decréscimo no rendimento (entrada 4). A reutilização de catalisadores é importante por permitir uma química mais limpa, com menor geração de resíduos e, conseqüentemente, menor agressão ao ambiente. (ver Anexos I e II)

O acompanhamento destas conversões foi realizado por RMN-<sup>1</sup>H, analisando as integrais e os deslocamentos químicos. Por exemplo, um dos sinais do álcool **1a** aparece em 3,66 ppm (3H, OCH<sub>3</sub>), com a integração relativa aos três hidrogênios da metoxila. Já no brometo **5a**, este mesmo sinal cai para campo mais baixo, aparecendo em 3,83 ppm. Comparando as porcentagens relativas destes sinais através dos dados de integração, é possível determinar, de maneira aproximada, qual a porcentagem de cada substância presente na mistura (Anexo III).

O catalisador utilizado para a síntese, Amberlist 15<sup>®</sup>, consiste em uma resina polimérica de poliestireno sulfonada. Por isso, apresenta comportamento ácido, e demonstrou-se eficiente para o método desenvolvido.<sup>46</sup>

#### 4.2.1. Estudos de reatividade e propostas de mecanismos

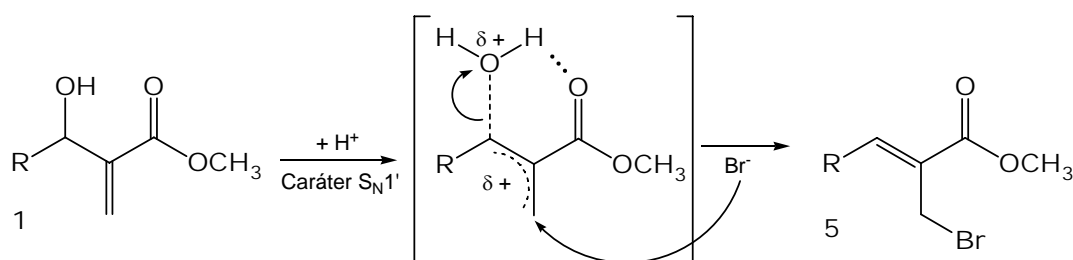
Estudando a reatividade dos álcoois (**1**) para a formação dos brometos alílicos (**5**), é possível apontar algumas possibilidades para os mecanismos da reação de brominação. Primeiramente, poder-se-ia supor que o mecanismo para a reação ocorreria por substituição nucleofílica reversa (S<sub>N</sub>2'), com o carbono olefínico terminal como centro eletrofílico de ataque, seguido de eliminação de água. Entretanto, este mecanismo não explica a alta reatividade de

substratos com substituintes doadores de densidade eletrônica e a reatividade significativamente baixa dos álcoois com substituintes retiradores, pois não haveria formação de cargas positivas que seriam estabilizadas pelos substituintes doadores. Também não é passível de explicar a estereoquímica (*Z*) da dupla ligação formada, por não impedir a rotação dos grupos R para a obtenção dos alcenos com estereoquímica (*E*).

Com a intenção de explicar esta reatividade, pode-se propor o mecanismo com a formação de carbocátion no carbono da hidroxila, com a eliminação de água anteriormente (via  $S_N1'$ ) ou concomitantemente (com caráter  $S_N1'$ ) ao ataque nucleofílico pelo brometo ao carbono olefínico terminal (Esquema 16).

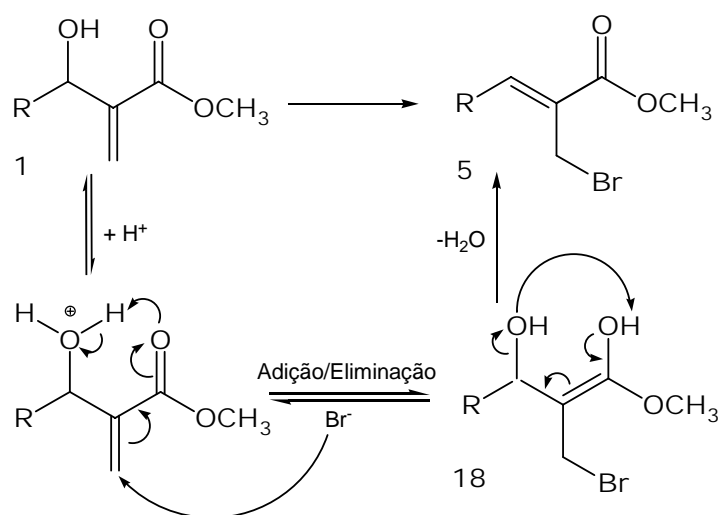
A formação do carbocátion (mecanismo via  $S_N1'$ ) poderia explicar a reatividade dos álcoois (**1**) frente ao ataque nucleofílico, pois a deficiência eletrônica causada pela eliminação de água poderia ser estabilizada, por ressonância, pelos substituintes doadores de elétrons. Entretanto, a formação de um carbocátion verdadeiro naquela posição é contraditória à alta estereosseletividade (*Z*) obtida nos produtos. O esperado por este mecanismo seria uma mistura entre os alcenos (*E*) e (*Z*), pois a formação de carbocátion permite uma rotação mais livre das ligações.

A proposta de mecanismo com caráter  $S_N1'$  envolve a formação de um “pseudo carbocátion” na posição da hidroxila, formado quase simultaneamente ao ataque nucleofílico pelo brometo. A orientação da ligação se daria devido à ligação de hidrogênio intramolecular formada entre o oxigênio carbonílico e a molécula de água que sai, possivelmente provocando a formação da estereoquímica (*Z*) nos produtos (Esquema 16)



**Esquema 16:** Mecanismo com caráter  $S_N1'$

Além destes, ainda pode-se propor um mecanismo iniciado pela adição conjugada do brometo ao carbono olefínico terminal para a formação de um intermediário enólico (**18**), seguido de eliminação de água (Esquema 17). Entretanto, este mecanismo não é muito eficiente para explicar a diferença de reatividade entre substratos com substituintes doadores e retiradores de elétrons, uma vez que não há formação de carga positiva no carbono da hidroxila.

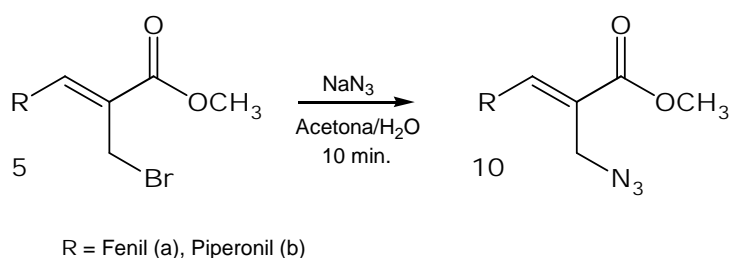


**Esquema 17:** Mecanismo de Adição seguido de Eliminação

Estudos físico-químicos cinéticos precisam ser realizados com o propósito de definir o mecanismo seguido pela reação. As evidências experimentais obtidas não são suficientes para se poder propor de maneira consistente qual é o caminho seguido de forma predominante.

#### 4.3. Síntese das azidas alílicas (10)

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova metodologia para preparação de alil azidas **10** em excelentes rendimentos, a partir da reação entre os derivados halogenados **5** e NaN<sub>3</sub> em acetona/água (Esquema 18).<sup>46</sup>



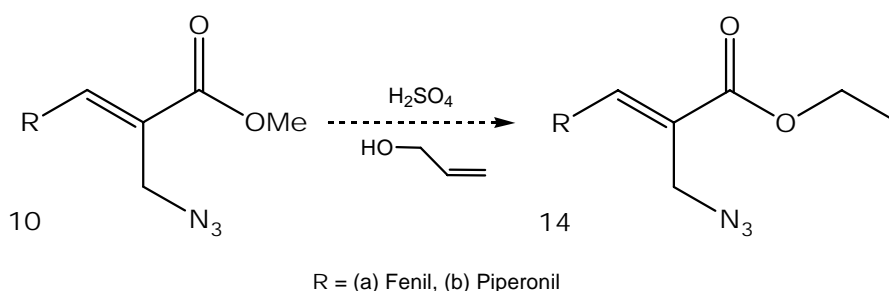
**Esquema 18:** Síntese das azidas alílicas **10** a partir dos brometos **5** em acetona e água.

Esta metodologia é muito interessante por envolver o emprego de solventes econômica e ambientalmente favoráveis, além de fornecer os produtos em altos rendimentos e com estereoquímica (*E*) definida em tempos de reação curtíssimos (5 a 10 min.). O uso de uma fonte inorgânica de azida torna o tratamento da reação simples e rápido, pois o excesso de azoteto é facilmente removido por sua alta solubilidade em meio aquoso, enquanto que os produtos de interesse se mantêm solúveis somente em solventes orgânicos. (ver Anexos II e IV)

Com o emprego deste método, os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (**10a**, óleo amarelo, 97%; **10b**, sólido creme, 95%) e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, para a remoção de possíveis subprodutos e impurezas. Foram caracterizados através da análise dos espectros de IV e RMN-<sup>1</sup>H. Nos espectros de IV, os compostos apresentaram uma banda estreita e intensa próxima a 2100 cm<sup>-1</sup>, característica do grupamento azido presente na molécula. Além desta, os produtos **10** contêm outra banda fina e intensa, característica de carbonila de ésteres conjugados (α,β-insaturados), próxima a 1710 cm<sup>-1</sup>. Já nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H, pôde-se observar o deslocamento do pico próximo a 4,36 ppm (Br-CH<sub>2</sub>) para próximo de 4,20 ppm (N-CH<sub>2</sub>), confirmando assim os produtos formados.<sup>31,33</sup>

#### 4.4. Síntese dos azidoésteres alílicos (**14**) via transesterificação

De posse das azidas **10**, foi possível iniciar a etapa de transesterificação por meios convencionais, com uso de ácido sulfúrico em excesso de álcool alílico (Esquema 19, Tabela 3). Estas condições foram consideradas muito drásticas para moléculas polifuncionalizadas como as azidas **10a** e **10b**, pois estudos variando a concentração do ácido, tempo de reação e diferentes temperaturas demonstraram, a partir de análise de IV, a decomposição do grupamento azido, através da diminuição significativa da intensidade da banda em 2100 cm<sup>-1</sup> característica deste grupo. Isto aconteceu quando a solução ficou extremamente ácida – 1 mmol de azida **10** para 10 mmol de ácido sulfúrico – (entrada 2), ou quando elevou-se o tempo de reação para 12 dias (entrada 5), ou ainda, quando a reação foi realizada sob refluxo (entrada 4). Entretanto, em condições intermediárias (entradas 1 e 3), o material de partida foi recuperado, e não houve formação significativa do éster alílico de interesse.



**Esquema 19:** Tentativa de transesterificação das azidas alílicas **10**



**Tabela 3:** Tentativa de transesterificação das azidas **10** para obtenção dos ésteres alílicos **14** com emprego de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Entrada	R / Produto <sup>a</sup>	T.R.	Temperatura	Monitoramento da Reação
1	Fenil / <b>14a</b>	4 dias	T.A.	CCD, IV
2	Fenil / <b>14a</b> <sup>b</sup>	4 horas	T.A.	IV, H <sup>1</sup>
3	Piperonil / <b>14b</b>	3 dias	T.A.	CCD, IV
4	Piperonil / <b>14b</b>	6 dias	50-60°C	CCD, IV
5	Piperonil / <b>14b</b>	12 dias	T.A.	CCD, IV

a) Condições: 1 mmol do substrato (**10a** ou **10b**), 5 mmol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, agitação magnética. Os produtos foram extraídos com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de lavagem com solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada e brine, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e rotoevaporados. b) 1 mmol do substrato (**10a**), 10 mmol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Procedimentos utilizando-se TsOH ao invés de ácido sulfúrico para as transesterificações já foram realizados, e estão atualmente em fase de purificação e caracterização, assim os resultados não serão apresentados nesta Monografia.

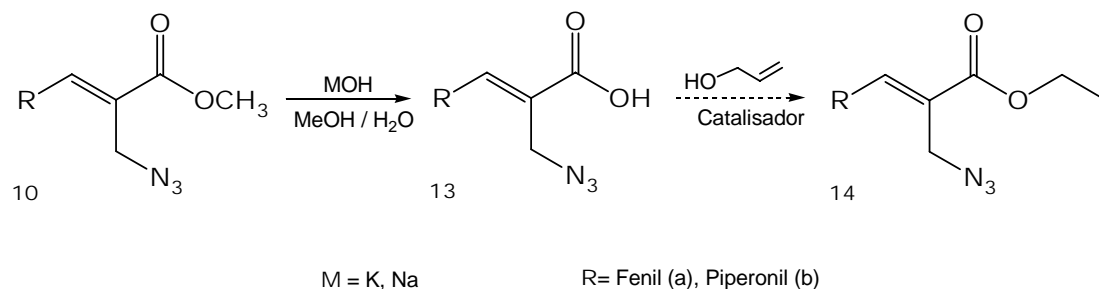
Existem descritas na literatura inúmeras metodologias de transesterificação que poderiam ser empregadas. Uma delas inclui o uso de excesso de álcool alílico, em DMAP, peneira molecular de 3 Å, tolueno e refluxo.<sup>47</sup> Outra alternativa consiste no emprego de LiOH e acetato de alila.<sup>48</sup> Uma terceira possibilidade envolve o uso de álcool alílico e cloreto de acetila.<sup>49</sup> Portanto, a transesterificação não pode ser descartada antes de testar estes ou outros métodos interessantes.

#### 4.5. Síntese dos azidoácidos (13)

Como as tentativas de transesterificação não foram bem sucedidas, optou-se pela metodologia de obtenção do ácido carboxílico **13** como intermediário na síntese dos ésteres alílicos **14** (Esquema 20), empregando o método indireto de preparação de ésteres (Introdução, pg. 10). Algumas condições de hidrólise de ésteres, a partir de métodos descritos na literatura,<sup>18</sup> foram testadas com este propósito, cujos resultados estão apresentados na Tabela 4.

O presente estudo sobre as hidrólises dos ésteres **10a** e **10b** (Tabela 4) demonstrou que a melhor condição estabelecida para tal procedimento foi a que fez uso de 1 mmol de **10** para 5 mmol de KOH como reagente básico (entradas 3 e 4), levando a formação em bons rendimentos dos ácidos esperados, e menor formação de subprodutos indesejados. O emprego de maior quantidade de base (entrada 2) implicou na queda do rendimento, uma vez que houve formação de grande quantidade de subproduto oleoso de difícil separação do ácido de interesse. Ao utilizar-se apenas 2 equivalentes de base (entrada 1), o produto desejado também foi obtido, inclusive com menor proporção de subprodutos, porém em menor rendimento. Neste caso, não houve tempo suficiente para que toda a reação se completasse, o que explica o baixo rendimento. No teste com NaOH como base (entrada 5), o produto **13b** foi formado, porém em rendimento menor

que com KOH. Os produtos **13** foram obtidos na forma de carboxilato. A forma ácida foi restabelecida com adição de solução aquosa ácida (HCl 3 mol.L<sup>-1</sup> até pH~2-4) ao meio reacional, tornando o produto insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos polares. Os produtos foram purificados através de recristalização em metanol/água ou etanol/água, obtendo-se sólidos cristalinos aciculares amarelo claro (**13a**, R = fenila) e amarelo mais escuro (**13b**, R = piperonila). (ver Anexo V)



**Esquema 20:** Metodologia alternativa para preparação dos azidoésteres **14** partindo dos ácidos carboxílicos **13**

**Tabela 4:** Síntese dos ácidos **13** partindo dos azidoésteres **10**.<sup>a</sup>

Entrada	R / Produto	T.R.	Base	Rendimento (%)	Caracterização
1	Fenil / <b>13a</b>	3 dias	KOH – 2eq	42	CCD, IV, RMN- <sup>1</sup> H
2	Fenil / <b>13a</b>	2 horas	KOH – 10eq	--- <sup>b</sup>	CCD, IV
3	Fenil / <b>13a</b>	3 dias	KOH – 5eq	78	CCD, p.f. <sup>c</sup> , IV, RMN- <sup>1</sup> H
4	Piperonil / <b>13b</b>	4 dias	KOH – 5eq	89	p.f. <sup>d</sup> , IV, RMN- <sup>1</sup> H, RMN- <sup>13</sup> C
5	Piperonil / <b>13b</b>	4 dias	NaOH – 5eq	72	CCD, IV

a) Condições: 1 mmol do substrato (**10a** ou **10b**), 2-10 mmol de base, 4 mL de MeOH, 1mL de água, temperatura ambiente, agitação magnética. Para isolar os produtos, foi adicionada solução aquosa de HCl 3 mol.L<sup>-1</sup> até pH~2, seguido de extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavagem com água e brine, secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e rotoevaporação. b) O consumo total do material de partida foi observado por CCD, mas houve formação de subprodutos de difícil separação do produto de interesse, o que impediu o cálculo do rendimento e sua purificação; c) p.f. = 134 °C; d) p.f. = 142 °C.

A reação pôde ser acompanhada por CCD, pois os ácidos obtidos (**13**) são bem mais polares que os azidoésteres de partida (**10**), apresentando r.f. bem distintos. Os produtos foram caracterizados por IV e RMN-<sup>1</sup>H, através da análise dos espectros. Os picos diagnósticos mais relevantes no IV são os relativos à carbonila, onde nota-se o deslocamento da banda característica de C=O do éster, de 1713 cm<sup>-1</sup> (**10a**) e 1708 cm<sup>-1</sup> (**10b**), para 1676 cm<sup>-1</sup> (**13a**) e 1667 cm<sup>-1</sup> (**13b**), correspondente ao grupo carboxílico. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H, nota-se o desaparecimento da banda dos hidrogênios da metoxila (δ próximo de 4 ppm) (ver Anexos VI e VII). Para otimizar esta metodologia, seria interessante mudar a base para K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, LiOH, entre outras, evitando possíveis subprodutos formados pela presença de base forte. Outra maneira possível seria o uso de haletos de trimetilsilano<sup>50</sup> para realizar esta etapa.

#### 4.6. Síntese dos azidoésteres alílicos (**14**) via esterificação dos ácidos (**13**)

De forma a obter os ésteres alílicos **14**, e propargílicos, **15**, foi empregada a metodologia descrita anteriormente (Introdução, pg.10), conhecida por esterificação de Fischer (em meio alcoólico ácido). A partir dos ácidos carboxílicos **13**, foram utilizados TsOH como catalisador, e os álcoois alílico ou propargílico. A síntese parece ter fornecido os ésteres alílicos (**14a** e **14b**) e propargílico (**15b**) desejados, suportado pela análise dos IV dos produtos de reação, onde foi observado deslocamento da banda estreita e intensa característica da carbonila de ácido [ $1676\text{ cm}^{-1}$  (**13a**) e  $1667\text{ cm}^{-1}$  (**13b**)], para carbonila de éster [ $1713\text{ cm}^{-1}$  (**14a**) e  $1726\text{ cm}^{-1}$  (**14b**)]. Esta hipótese poderá ser confirmada através de caracterização por RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  e CHN (Análise Elementar) após a obtenção dos produtos isolados e em bom grau de pureza. Não houve tempo hábil para purificação e caracterização do produto **15b**, e dos demais produtos, mas os resultados preliminares indicam a possibilidade de obtenção destes ésteres multifuncionalizados a partir de condições reacionais simples e experimentalmente reprodutíveis.

A Tabela 5 expressa os resultados obtidos até então, utilizando TsOH como catalisador ácido (ver Esquema 19).

**Tabela 5:** Síntese dos ésteres alílicos **14** a partir dos ácidos **13**.<sup>a</sup>

Entrada	R / Produto	T.R.	Temperatura	Características	Monitoramento da Reação
1	Fenil / <b>14a</b>	12 dias	T.A.	Óleo amarelo	CCD, IV, RMN- $^1\text{H}$
2	Fenil / <b>14a</b>	6 dias	T.A.	Óleo amarelo	CCD, IV
3	Piperonil / <b>14b</b>	6 dias	T.A.	Óleo amarelo escuro	CCD, IV
4	Piperonil / <b>14b</b>	6 horas	80-90 °C	Óleo amarelo escuro	CCD

a) Condições: 1 mmol de **13a** ou **13b**, 5 mmol de TsOH, álcool alílico (8 mL), agitação magnética. O produto (**14a** ou **14b**) foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e brine, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e rotoevaporado.

Acrescentando à metodologia o emprego de refluxo de 6 horas (Tabela 5, entrada 4), observou-se, através da CCD, que houve neste tempo o consumo total do material de partida. O produto obtido está em fase de caracterização.

Outras metodologias de preparação indireta de ésteres a partir da esterificação dos ácidos **13** poderiam ser avaliadas, como catálise ácida heterogênea empregando suportes sólidos ( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ <sup>51</sup> ou Amberlist-15®) na presença de álcoois, ou a partir de reações de acoplamento entre álcoois e ácidos mediada por DCC-DMAP.<sup>48</sup> Uma metodologia alternativa exploraria a alquilação dos ácidos com haletos de alila ou propargila em meio básico.<sup>45</sup>

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Os solventes e reagentes empregados nas sínteses e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Nuclear, Synth, J.T. Baker), com exceção da Zeólita ZSM-5, preparada e gentilmente fornecida pelo grupo de pesquisa coordenado pela professora Sibeles B. C. Pergher, da URI, campus Erechim/RS.

A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em aparelho Microquímica MQAPF301. Os espectros de Infravermelho foram obtidos em pastilha de KBr ou filme, em espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 com sistema de registro computadorizado, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  foram obtidos em equipamento Varian modelo AS-400 MHz, usando TMS como padrão interno e clorofórmio- $\text{d}_1$  ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente.

**5.1. Procedimento experimental para síntese dos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres 1a e 1b, produtos da reação de Baylis-Hillman:**<sup>15,16</sup> foram misturados 1 mmol do aldeído correspondente, 3 mmol de acrilato de metila (258,2 mg) e 0,5 mmol de DABCO (56,4 mg). A mistura foi deixada sob agitação magnética, ao abrigo de luz, à 25 °C, por 7-30 dias. A reação foi finalizada com adição de água ao meio reacional e diluída com diclorometano. O material extraído foi lavado com solução de HCl 5%, água e brine, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e rotoevaporado. Para purificação do produto obtido, utilizou-se solução aquosa saturada de bissulfito de sódio<sup>52</sup> e foi deixado sob agitação magnética por 1-2 h, em banho de gelo. A mistura foi filtrada e o produto foi extraído do filtrado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com água e brine, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e rotoevaporado. O material obtido foi ainda purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluída com hexano/acetato de etila 9:1). Os dados espectrais obtidos encontraram-se de acordo com a literatura.

**5.1.1. 3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila (1a):**<sup>53</sup> Reagente: benzaldeído. T.R.: 7 dias. Óleo incolor. Rend. 74%. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,52 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 5,83 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 6,29 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7,2-7,4 (m, 5H, H-Ar).

**5.1.2. 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3',4'-metilenodioxifenil)propenoato de metila (1b):**<sup>53</sup> Reagente: piperonal. T.R. 30 dias. Óleo amarelado. Rend. 64%. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  2,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, OH), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,48 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 5,86 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5,95 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,33 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 6,75-6,86 (m, 3H, H-Ar).

## 5.2. Procedimento experimental para síntese dos (Z)-2-(bromometil)-2-propenoatos de metila (5a e 5b):

**Método A:**<sup>17,18</sup> A uma solução de 1 mmol do álcool (1a ou 1b) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sob agitação magnética e em banho de gelo, foram adicionados, gota a gota, 5 mmol de HBr 48% e 2,5 mmol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A agitação foi mantida, à temperatura ambiente, por mais 1h (5b) ou 12 h (5a). A reação foi finalizada com adição de água ao meio reacional. A mistura final foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com água, NaHCO<sub>3</sub> sat. e brine, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e rotoevaporada. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (5a, 80%; 5b, 84%) após a purificação pertinente (ver itens 5.2.1 e 5.2.2). Os dados espectrais obtidos encontraram-se de acordo com a literatura.

**Método B:**<sup>46</sup> A uma solução do produto de Baylis-Hillman 1 (1 mmol) em 3 mL de acetonitrila a 25 °C, sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmol de LiBr e 1 g de Amberlist 15®. A reação foi mantida sob agitação por 1h (5b) ou 6h (5a). A mistura final foi filtrada, o catalisador lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e o filtrado lavado com água, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e brine, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (5a, 64%; 5b, 91%), após a purificação conveniente (ver itens 5.2.1 e 5.2.2). Os dados espectrais obtidos encontram-se de acordo com a literatura. (ver Anexos I e II)

**5.2.1. (Z)-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (5a):**<sup>17</sup> Óleo amarelo claro. Purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila (9:1 e 7:3). IV (Filme, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  2951, 1716, 1626, 1437, 1271, 1216, 1155, 1080, 772, 700. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS, ppm):  $\delta$  3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,41-7,48 (m, 3H, H-Ar), 7,56-7,58 (d,  $J$  = 18,0 Hz, 2H, H-Ar), 7,79 (s, 1H, HC=C).

**5.2.2. (Z)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (5b):**<sup>18</sup> Sólido amarelo. Purificado por recristalização em etanol. p.f. = 70-71 °C. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3052, 2905, 1712, 1597, 1483, 1344, 1241, 1149, 1030. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS, ppm):  $\delta$  3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,04 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6,90 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, H-Ar), 7,12 (m, 2H, H-Ar), 7,73 (s, 1H, HC=C).

**5.3. Procedimento experimental para síntese dos (E)-2-(azidometil)-3-aril-2-propenoatos de metila (10a e 10b):**<sup>46</sup> A uma solução do brometo alílico 5 (1 mmol) em 4 mL de acetona/água (3:1) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionado 2 mmol de NaN<sub>3</sub>, e a agitação foi mantida por mais 10 min. A mistura final foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com água e brine, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila 9:1), fornecendo os correspondentes (E)-2-

(azidometil)-3-aril-2-propenoatos de metila (**10**) em excelentes rendimentos. Os dados espectrais obtidos encontram-se de acordo com a literatura. (ver Anexos II e IV)

**5.3.1. (E)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (10a):**<sup>31</sup> Rend. 97%. Óleo amarelo. IV (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3061-3028, 2952, 2107, 1713, 1633, 1440, 1263, 1222, 1105, 769, 700. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,32-7,51 (m, 5H, H-Ar), 7,97 (s, 1H, CH).

**5.3.2. (E)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (10b):**<sup>33</sup> Rend. 95%. Sólido cristalino incolor. p.f. = 85-86 °C, IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2952, 2892, 2105, 1708, 1624, 1485, 1436, 1237, 1089, 922, 879, 820, 610. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  3,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,20 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,02 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,86-6,98 (m, 3H, H-Ar), 7,86 (s, 1H, CH).

**5.4. Procedimento experimental para síntese dos ácidos (E)-2-(azidometil)-3-aril-2-propenóicos (13a e 13b):** A uma solução de 1 mmol do azidoéster **10** em 4,0 mL de metanol foi adicionado lentamente 1,0 mL de solução aquosa de KOH 5 mol.L<sup>-1</sup>. A mistura foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 3-4 dias. Foi adicionada solução aquosa de HCl 3 mol.L<sup>-1</sup> até pH~2 e o produto foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e brine, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e rotoevaporada. Após purificação por recristalização em etanol/água, os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Não foram encontrados dados espectrais na literatura sobre estas substâncias. (ver Anexo V)

**5.4.1. Ácido (E)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenóico (13a):** T.R. 3 dias. Rend. 78%. Sólido amarelo. p.f. = 134 °C. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3500, 3000-2500, 2124, 1676, 1619, 1421, 1282, 693. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  4,23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,44-7,48 (m, 5H, H-Ar), 8,10 (s, 1H, C=CH).

**5.4.2. Ácido (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenóico (13b):** T.R. 4 dias. Rend. 89%. Sólido amarelo. p.f. = 142°C. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3500, 2911, 2542, 2119, 2088, 1667, 1603, 1428, 1287, 1034, 931, 829. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  4,23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,04 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,87-7,04 (m, 3H, H-Ar), 7,98 (s, 1H, C=CH); RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm):  $\delta$  46,8, 101,9, 109,0, 109,9, 123,9, 126,1, 128,1, 146,8, 148,5, 149,7, 172,7. (Anexo VII)

## 6. CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos, foi demonstrado que o emprego de catálise heterogênea para preparação de brometos alílicos é excelente para substratos com substituintes doadores de elétrons, bem como para alquil derivados, fornecendo produtos em bons rendimentos e alto grau de pureza. O método também se aplica a moléculas com substituintes retiradores de densidade eletrônica, porém em menor rendimento e com necessidade de aquecimento.<sup>46</sup> Esta estratégia demonstrou ser muito interessante, pois fornece de maneira estereosseletiva a olefina trissubstituída com geometria (*Z*) e possibilita a obtenção destes intermediários bromados **5** em altos rendimentos, condições mais simples e reduzido impacto ambiental. O tratamento da reação é simples, rápido e barato, e a possibilidade de recuperação do catalisador torna o método química, econômica e ambientalmente favorável, explorando os fundamentos da Química Verde.

As metodologias para a síntese das azidas alílicas **10a** e **10b** em meio aquoso foram realizadas com sucesso, obtendo-as em excelentes rendimentos e grau de pureza elevado.

Os ácidos inéditos **13 (a e b)** foram obtidos em bons rendimentos a partir da hidrólise alcalina dos ésteres **10**. Apesar do caráter explosivo de azidas, este comportamento não foi observado sob aquecimento convencional (até 80 °C), nem durante o procedimento para determinação do ponto de fusão (até 150 °C) destes ácidos.

Infelizmente, não houve tempo hábil para terminar os estudos com os ésteres alílicos (**14**) e propargílicos (**15**), pois houve necessidade de investir o tempo no estudo da nova metodologia de preparação dos brometos alílicos (**5**).<sup>46</sup>

Pretende-se, ainda, submeter futuramente os ésteres alílicos **14** e os propargílicos **15**, a condições térmicas de cicloadição intramolecular 1,3-dipolar, buscando a formação das triazolininas **16** e triazóis **17** de interesse principal deste projeto (Esquema 12, pg. 12).

## 7. PERSPECTIVAS FUTURAS

As transesterificações de azidas estão sendo estudadas com perspectivas de êxito na rota sintética testada, mas pretende-se examinar novas metodologias para tais reações.

Embora os azidoácidos **13** tenham sido sintetizados a partir de hidrólise com KOH, e com o intuito de otimizar a técnica de preparo e purificação destes compostos, pretende-se testar outras metodologias sintéticas, como por exemplo mudando a base para  $K_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ , etc.

Outros procedimentos poderão ser realizados, visando sempre realizar sínteses limpas, econômica e ambientalmente viáveis.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc MURRY, J. Organic Chemistry, 4<sup>o</sup> ed., vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos Ed., NY, 1997.
2. HUDLICKY, T. Design Constraints in Practical Syntheses of Complex Molecules: Current Status, Case Studies With Carbohydrates and Alkaloids, and Future Perspectives; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3-30.
3. BRÄSE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.
4. SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses; *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297-368.
5. GOLOBOV, Y. G.; KASUKHIN, L. F. Recent Advances in the Staudinger Reaction; *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353-1406.
6. MOLINA, P.; FRESNEDA, P. M. Application of Iminophosphorane-Based Methodologies for the Synthesis of Natural Products; *Synlett* **2004**, 1-17.
7. BARLUENGA, J.; FERRERO, M.; PALACIOS, F. Reactivity and Selectivity of *N*-Vinyl <sup>5</sup>-Phosphazenes Towards Electrophiles. Synthesis of 2-Aza-1,3-dienes; *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1990**, 2193-2197.
8. GARDINER, M.; GRIGG, R.; KORDES, M.; SRIDHARAN, V.; VICKER, N. One-pot Sequential and Cascade Formation of Triazoles via Palladium Catalysed Azide Capture-1,3-dipolar Cycloaddition; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7729-7735.
9. KATRITZKY, A. R.; MAZURKIEWICZ, R.; STEVENS, C. V.; GORDEEV, M. F. A New and Safe Approach to (N-Vinylimino)phosphoranes; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2740-2742.
10. PEARSON, W. H.; SUGA, H. Total Synthesis of (±)-Quinolizidine 217A; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9910-9918.
11. KITA, Y.; WATANABE, H.; EGI, M.; SAIKI, T.; FUKUOKA, Y.; TOHMA, H. Novel and Efficient Synthesis of Pyrroloiminoquinones Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 635-636.
12. CLARK, J. H. Green Chemistry: Today (and Tomorrow); *Green Chem.* **2006**, 8, 17-21.
13. DA SILVA, F. M.; DE LACERDA, P. S. B.; JONES JUNIOR, J. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde; *Quim. Nova* **2005**, 28, 103-110.
14. ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694.
15. BASAVAIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891.
16. BASAVAIAH, D.; RAO, P. D.; HYMA, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8386.
17. BUCHHOLZ, R.; HOFFMANN, H. M. R.  $\alpha$ -Methylidene- and  $\alpha$ -Alkylidene- $\beta$ -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1213-1221.
18. FERNANDES, L.; BORTOLUZZI, A. J.; SÁ, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-Promoted Reduction of Baylis-Hillman-Derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9983-9989.
19. FOUCAUD, A.; GRUIEC, A. Reactivity of Silica Gel Supported Copper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, 15, 943-947.
20. YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; MADAN, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (*E*)- and (*Z*)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, 25, 1114-1117.
21. DAS, B.; BANERJEE, J.; RAVINDRANATH, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, 60, 8357-8361.

22. PATHAK, T. Azidonucleosides: Synthesis, Reactions, and Biological Properties; *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1623-1667.
23. KUMAR, H. M. S.; REDDY, B. V. S.; ANJANEYULU, S.; YADAV, J. S. A. Novel and Efficient Approach to Mono-N-Alkyl Anilines via Addition of Grignard Reagents to Aryl Azides; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8305-8306.
24. GLUKHOVTSEV, M. N.; BACH, R. D.; LAITER, L. High-Level Computational Study on the Thermochemistry of Saturated and Unsaturated Three- and Four-Membered Nitrogen and Phosphorus Rings; *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, 62, 373-384.
25. L'ABBÉ, G. Decomposition and Addition Reactions of Organic Azides; *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345-363.
26. TORNIEPORTH-OETTING, I. C.; KLAPÖTKE, T. M. Covalent Inorganic Azides; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 511-520.
27. HASSNER, A.; STERN, M. Synthesis of Alkyl Azides with a Polymeric Reagent; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 478-479.
28. ALVAREZ, S. G.; ALVAREZ, M. T. A Practical Procedure for the Synthesis of Alkyl Azides at Ambient Temperature in Dimethyl Sulfoxide in High Purity and Yield; *Synthesis* **1997**, 413-414.
29. DESHMUKH, A. R. A. S.; GUMASTE, V. K.; JAYANTHI, A. A Simple One-Pot Method for the Preparation of Allyl Azides from Allyl Alcohols Using Triphosgene: Synthesis of N1-Cinnamyl Azetidin-2-ones; *Synlett* **2004**, 979-982.
30. VARMA, R. S.; KUMAR, D.; JU, Y. Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulphones in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6697-6700.
31. FOUCAUD, A.; GUERMOUT, F. E. Préparation D'Amines Allyliques à Partir D'Acétoxy-3-méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.
32. BATRA, S.; PATRA, A.; ROY, A. K.; BHADURI, A. P. Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: A Fast and Practical Approach to the Azides of Baylis-Hillman Adducts in Solution and on Solid Phase; *Synlett* **2002**, 1819-1822.
33. SÁ, M. M. Allylic Azides as Potential Building Blocks for the Synthesis of Nitrogenated Compounds; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 1005-1010.
34. YADAV, J. S.; GUPTA, M. K.; PANDEY, S. K.; REDDY, B. V. S.; SARMA, A. V. S. Nucleophilic Displacement by Azides and Cyanide on Baylis-Hillman Acetates in Water; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2761-2763.
35. FERNANDES, L.; RAMOS, M. D., SÁ, M. M. *Resumo – 29ª SBQ Nacional*, **2006**, QO 137, Águas de Lindóia/SP - Brasil
36. (a) FLEMING, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley-Interscience Ed. 1978. (b) HUISGEN, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Ed. Padwa, A.; Wiley: New York, **1984**.
37. RECK, F.; ZHOU, F.; GIRARDOT, M.; KERN, G.; EYERMANN, C. J.; HALES, N. J.; RAMSAY, R. R.; GRAVESTOCK, M. B. Identification of 4-Substituted 1,2,3-Triazoles as Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents with Reduced Activity against Monoamine Oxidase A; *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 499-506.
38. HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalysed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.
39. ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599;

40. CHANDRASEKHAR, S.; BASU, D.; RAMBABU, C. Three-Component Coupling of Alkynes, Baylis-Hillman Adducts and Sodium Azide: A New Synthesis of Substituted Triazoles; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3059-3063.
41. SREEDHAR, B.; REDDY, P.S.; KUMAR, N.S. Cu(I)-Catalysed One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via Nucleophilic Displacement and 1,3-dipolar Cycloaddition; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3055-3058.
42. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. *Química Orgânica*; 7ª ed., vol.2, 101-103. Livros Técnicos e Científicos Ed., Brasil **2002**.
43. Ref. 1, pp. 825-827.
44. LEE, M. J.; LEE, K. Y.; LEE, J. Y.; KIM, J. N. Experimental and Theoretical Study on the Olefin Metathesis of Alkenyl Baylis-Hillman Adducts Using Second-Generation Grubbs Catalyst; *Org. Lett.* **2004**, 6, 3313-3316.
45. BOECK, P.; SÁ, M. M.; DE SOUZA, B. S.; CERCENA, R.; ESCALANTE, A. M.; ZACHINO, S. A.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. A Simple Synthesis of Kaurenoic Esters and Other Derivatives and Evaluation of Their Antifungal Activity; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1360-1366.
46. SÁ, M. M.; RAMOS, M. D.; FERNANDES, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-Derived (*E*)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron.* **2006**, 62, 11652-11656.
47. GILBERT, J. C.; KELLY, T. A. Transesterification of 3-Oxo Esters with Allylic Alcohols; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 449-450.
48. KRISHNA, P. R.; KANNAN, V.; SHARMA, G. V. M. Asymmetric Baylis-Hillman Reaction Using Sugar Acrylates-Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Methylene- $\beta$ -Hidroxy Alkanoates; *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, 12, 829-837.
49. SOARES, J. F.; SIMONELLI, F.; GARIANI, R. A.; BOTTINI, R. C. R.; ROCHA, N. L. G.; SANTOS, G. P. Preparação de Oxazolinas Quirais Contendo Substituintes Alílicos; *Resumo – XII SBQ-SUL*, **2005**, QO-014, Florianópolis/SC.
50. OLAH, G. A.; NARANG, S. C.; GUPTA, B. G.; MALHOTRA, R. Synthetic Methods and Reactions. 62. Transformations with Chlorotrimethylsilane/Sodium Iodide, a Convenient in Situ Iodotrimethylsilane Reagent; *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247-1251.
51. DAS, B.; VENKATAIAH, B.; MADHUSUDHAM, P. A Simple and Efficient Selective Esterification of Aliphatic Carboxylic Acids in the Presence of Aromatic Carboxylic Acids; *Synlett.* **2002**, 1, 59-60.
52. VOGEL, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed., 1220. Longman Scientific & Technical. England, **1989**.
53. COELHO, F.; ALMEIDA, W. P.; VERONESE, D.; MATEUS, C. R.; LOPES, E. C. S.; ROSSI, R. C.; SILVEIRA, G. P. C.; PAVAM, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions With Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations; *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437-7447.

## **9. ANEXOS**

# Nova Estratégia de Preparação de Brometos Alílicos Derivados da Reação de Baylis-Hillman Utilizando Catálise Heterogênea

Márcia Dias Ramos (IC), Luciano Fernandes (PG), Marcus M. Sá (PQ)\* [msa@qmc.ufsc.br](mailto:msa@qmc.ufsc.br)

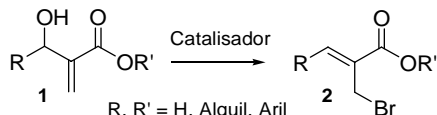
Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900.

Palavras Chave: Baylis-Hillman, Brometos Alílicos, Catálise Heterogênea.

## Introdução

Os produtos da reação de Baylis-Hillman ( $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1**) são precursores na síntese de uma série de compostos biologicamente ativos e de ocorrência natural.<sup>1,2</sup>

A conversão destes álcoois **1** em haletos **2** normalmente ocorre sob condições extremamente drásticas, como por exemplo, através da utilização de ácidos fortes.<sup>2,3</sup> Alguns autores relatam ainda a utilização de sais de haletos na presença de suportes sólidos como catalisadores, como por exemplo emprego de sílica,<sup>4</sup> Montmorilonita KSF<sup>5</sup> ou NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub><sup>6</sup> (Esquema 1).



Esquema 1

No entanto, a necessidade de preparação destes catalisadores associada à utilização de solventes com um grau de toxicidade elevado, torna a necessidade de buscar outras formas de preparo destes derivados halogenados. Este trabalho apresenta um estudo envolvendo uma nova estratégia sintética para a preparação dos brometos alílicos **2**, utilizando condições menos drásticas e mais simples do que as reportadas na literatura.

## Resultados e Discussão

Para a preparação dos brometos alílicos **2**, a partir dos  $\beta$ -hidroxi ésteres **1**, foram feitas reações testes utilizando diferentes sais de bromo na presença de vários catalisadores sólidos (Tabela 1).

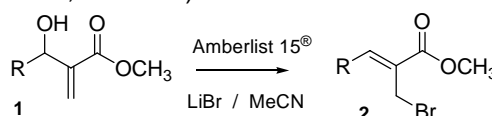
Tabela 1. Percentual de conversão do  $\beta$ -hidroxi éster **1a** no correspondente brometo alílico **2a**.<sup>a</sup>

Catalisador	Cat. (g)	Haletos	Solvente	Conversão <sup>b</sup> %
Peneira Molecular 5A	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	0
Montmorilonita K10	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	0
Montmorilonita KSF	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	30
Zeólita ZSM-05/NH <sub>4</sub> Cl	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	30
NaHSO <sub>4</sub> .SiO <sub>2</sub>	1	LiBr/NaBr	CH <sub>3</sub> CN	100
Amberlist 15 <sup>®</sup>	1	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,5	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,25	LiBr	CH <sub>3</sub> CN	100
Amberlist 15 <sup>®</sup>	0,5	LiBr/NaBr	Acetona	100
NaHSO <sub>4</sub> .SiO <sub>2</sub>	0,5	LiBr/NaBr	Acetona	100

<sup>a</sup> Foi utilizado 1 mmol do álcool **1** para todas as reações;

<sup>b</sup> Determinado por RMN-<sup>1</sup>H.

Com base nos resultados de conversão apresentados na Tabela 1, e tomando como a melhor condição reacional quando se utilizou Amberlist 15<sup>®</sup> como catalisador em CH<sub>3</sub>CN, partiu-se para a preparação de outros brometos alílicos **2**. As reações foram efetuadas utilizando-se 1 mmol do  $\beta$ -hidroxi ésteres **1**, 1 g de Amberlist 15<sup>®</sup> na presença de 2 mmol de LiBr em 3ml de CH<sub>3</sub>CN (Esquema 2, Tabela 2).



Esquema 2

Tabela 2. Síntese dos brometos (E)-alílicos **2** a partir dos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1**.

P. <sup>d</sup>	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>		t(h)
		HBr/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>b</sup>	LiBr/Amberlist 15 <sup>®</sup>	
2a	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	60	91	1
2b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	64	6
2c	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	85	85	2
2d	(E)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	64	75	0,5
2e	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	45	4 <sup>c</sup>
2f	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	0	50
2g	CH <sub>3</sub>	70	75	6

a) Rendimento após purificação; b) Ref. 2; c) refluxo (60-70°C); d) Produtos.

Através dos resultados obtidos, foi observado que a metodologia desenvolvida é aplicável para substratos com substituintes doadores de elétrons, fornecendo produtos em bons rendimentos e alto grau de pureza (**2a**, **2c** e **2d**); bem como para moléculas com substituintes retiradores de densidade eletrônica, porém em menor rendimento e necessidade de aquecimento (**2e**).

## Conclusões

A metodologia empregando LiBr/Amberlist 15<sup>®</sup> para a conversão dos produtos de Baylis-Hillman **1** nos respectivos brometos alílicos **2** possibilitou a obtenção destes importantes intermediários em altos rendimentos, condições simples e reduzido impacto ambiental.<sup>7</sup>

## Agradecimentos

DQ/UFSC, CAPES, FAPESC, CNPq

<sup>1</sup> (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (b) Ciganek, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, N.Y., **1997**, vol. 51, 201.

<sup>2</sup> Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983.

<sup>3</sup> Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213.

<sup>4</sup> Foucaud, A.; Gruiec, A. *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943;

<sup>5</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114;

<sup>6</sup> Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357.

<sup>7</sup> Sá, M.M.; Ramos, M.D.; Fernandes, L. Manuscrito submetido à *Tetrahedron*, 2006.

## **ANEXO II**

# Fast and efficient preparation of Baylis–Hillman-derived (*E*)-allylic azides and related compounds in aqueous medium

Marcus M. Sá,\* Marcia D. Ramos and Luciano Fernandes

*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil*

Received 24 July 2006; revised 14 September 2006; accepted 15 September 2006

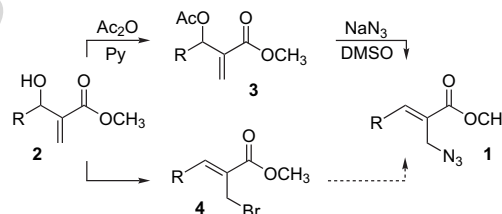
Available online 16 October 2006

**Abstract**—A practical access to alkyl- and aryl-substituted (*E*)-2-(azidomethyl)alkenoates and related azido compounds from the corresponding allylic bromides in aqueous acetone is described. An alternative method to obtain the starting bromides based on heterogeneous catalysis under mild conditions was also investigated.  
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

While the enormous interest in the chemistry of azides and azido-related compounds<sup>1</sup> dates from the 19th century, only recently have the synthesis and reactivity of multifunctional allylic azides become an area of active research.<sup>2</sup> Allylic azides are versatile building blocks for the synthesis of natural products and nitrogen-containing heterocycles of pharmacological relevance.<sup>3</sup> However, the propensity of allylic azides to undergo dynamic [3,3]-sigmatropic rearrangement<sup>4</sup> at ambient temperature must be taken into account, because the thermodynamic ratio of the two equilibrating regioisomeric azides is normally substrate-dependent.<sup>5</sup> Therefore, the development of simple and efficient methods to selectively access allylic azides of structural complexity is highly desirable. 3-Aryl-2-(azidomethyl)alkenoates **1** are a class of stable allylic azides,<sup>6</sup> which are not prone to rearrangement, making them attractive intermediates for synthesis. Multifunctional allylic azides of structure **1** have been prepared by a two-step sequence involving acetylation of  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy esters **2** (Baylis–Hillman<sup>7</sup> adducts) followed by reaction of acetate **3** with NaN<sub>3</sub> in a S<sub>N</sub>2'-type mechanism (Scheme 1).<sup>8</sup> However, nucleophilic displacements of this type involve long reaction times and the use of a toxic and high-boiling solvent such as DMSO. These shortcomings could be partially circumvented by the introduction of 1 equiv of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) in aqueous THF to accelerate the substitution reaction,<sup>9</sup> although the required presence of an additive creates further environmental and economic concerns. Indeed, water

or aqueous solutions<sup>10</sup> can be viewed as very attractive mediums for these transformations.<sup>11</sup>



Scheme 1.

In continuation of our studies on synthetic methodologies involving allylic azides and Baylis–Hillman adducts,<sup>6,12,13</sup> we envisaged that allylic bromides **4**, readily obtained<sup>13,14</sup> by direct bromination of Baylis–Hillman adducts **2**, would be the useful substrates<sup>15</sup> for an easy introduction of azide, as well as for other nucleophilic groups, onto the allylic framework. In this paper we describe a practical and efficient preparation of alkyl- and aryl-substituted (*E*)-2-(azidomethyl)alkenoates and related azido compounds from the corresponding allylic bromides in aqueous medium. We also investigate an alternative method to obtain the starting bromides based on heterogeneous catalysis under mild conditions.

## 2. Results and discussion

Allylic bromides such as **4** have been routinely prepared by treatment of Baylis–Hillman adducts **2** with a combination of HBr and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at low temperature.<sup>13a,14a</sup> In spite of the good yields commonly associated with this transformation, the utilization of large quantities of strong

**Keywords:** Baylis–Hillman reaction; Allylic azides; Allylic bromides; [3,3]-Sigmatropic rearrangement; Aqueous solvents; Heterogeneous catalysis.

\* Corresponding author. Tel.: +55 48 33316844; fax: +55 48 33316850; e-mail: msa@qmc.ufsc.br

mineral acids is a major drawback due to the safety procedures required for the manipulation of hazardous reagents and wastes. Also, substrates carrying acid-labile groups such as electron-rich olefins and aromatics are incompatible with the strongly acidic conditions, thus limiting the scope of the method. Heterogeneous catalysis is amongst the most efficient and environmentally friendly processes in chemical synthesis, allowing the performance of operationally-simple reactions without the use of toxic or corrosive reagents.<sup>16</sup> Alternative methods to access allylic bromides **4** employing inexpensive solid catalysts include the use of montmorillonite KSF clay and silica-supported  $\text{NaHSO}_4$ <sup>17</sup> in combination with a bromide source.<sup>14b,d</sup> In our hands, however, attempts to react substrates **2a** and **2b** under these conditions led to modest conversions to **4a** and **4b** (up to 40%). Montmorillonite K10, zeolite ZSM-5, and 5 Å molecular sieves were also ineffective catalysts under similar experimental procedure.


A smooth conversion of Baylis–Hillman adducts **2** to the corresponding bromides **4** was achieved with Amberlist-15®/LiBr (or NaBr) in acetonitrile at ambient temperature (Table 1). High yields were obtained with alcohols bearing alkyl or electron-rich aryl groups (entries 1–6 and 9). Accordingly, piperonyl-substituted alcohol **2b** reacted almost instantaneously under the stated conditions to give bromide **4b** in excellent yield (entries 2 and 3). Even reused Amberlist-15® (which was readily recovered by filtration of the reaction mixture and successive washings with 1 M HCl and  $\text{H}_2\text{O}$ ) was suitable for another cycle, in spite of the partially decreased catalytic activity (entry 4). Styryl-derived substrate **2d** is also very reactive toward Amberlist-15®/LiBr, but the formation of the expected (*E,E*)-diene **4d** was accompanied by small amounts of an unstable by-product, possibly a geometrical isomer, that could not be isolated. Gratifyingly, a fractional crystallization of the crude reaction mixture in ethanol gave bromide **4d** in higher purity and better yield than those obtained with the  $\text{HBr}$ – $\text{H}_2\text{SO}_4$  method (entry 6). However, the relative reactivity of alcohols **2** was

remarkably dependent upon the substitution pattern. Very slow conversions were observed for electron-deficient substrates, even after a prolonged time under reflux (entries 7 and 8). The anticipated<sup>13,14</sup> *Z*-stereochemistry assigned to 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** was based on the characteristic NMR shift of the  $\beta$ -olefinic hydrogen *cis* to the carboxyl group and also on the X-ray crystallography of **4b**.<sup>18</sup>

Next, the preparation of allylic azides **1** from bromides **4** was investigated. Bromide **4a** was selected as a model substrate for reactions with  $\text{NaN}_3$  under different reaction parameters in order to achieve optimal conversions to azide **1a** (Table 2). Reaction rates were strongly influenced by the nature of the solvent (or solvent combination) used, slow conversions being a consequence of the low solubility of sodium azide (entries 1–3) or **4a** (entry 4) in the medium. DMSO (entry 5) and DMF (entry 6), typically employed for azide displacement of bromide,<sup>2c,19</sup> enabled quantitative conversion to allylic azide **1a** in 10 min. However, both solvents are toxic, expensive, and difficult to separate from the crude product by simple aqueous workup. In contrast, a combination of acetone/water proved to be the best solvent system for the reaction (entries 7–9). Allylic azide **1a** was quantitatively obtained with either 1.5 equiv of  $\text{NaN}_3$  in 10 min (entry 8) or 2.0 equiv in 5 min (entry 9). It is also noteworthy that acceptable conversions to **1a** could be performed using a nearly equimolar amount of  $\text{NaN}_3$  in 5 min (entry 10).

Encouraged by the excellent results achieved with the  $\text{NaN}_3$ /acetone/water system, we further extended this procedure to the azidation of representative allylic bromides **4** (Table 3). The corresponding aromatic-substituted (*E*)-allylic azides **1a–f** were cleanly obtained in nearly quantitative yields after purification in a short plug of silica gel. On the other hand, when aliphatic-substituted allylic bromides **4g–i** were subjected to the present protocol, NMR analysis of the crude reaction indicated the formation of the expected allylic azides **1g–i** accompanied by a minor product (5–30%), which was assigned as the rearranged regioisomers **5g–i** (Scheme 2).

Table 1. Synthesis of (*E*)-allylic bromides **4** from alcohols **2**<sup>a</sup>



Entry	Product	R	Yield (%) with $\text{HBr}$ / $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup> with $\text{LiBr}$ / Amberlist-15®	Time (h)
1	<b>4a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	85	64	6
2	<b>4b</b>	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_3$	60	91	1
3	<b>4b</b>	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_3$		90 <sup>d</sup>	1
4	<b>4b</b>	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_3$		77 <sup>e</sup>	1
5	<b>4c</b>	$2\text{-C}_{10}\text{H}_7$	85	85	2
6	<b>4d</b>	$(E)\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH=CH}$	64	75	0.5
7	<b>4e</b>	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	80	45 <sup>f</sup>	4
8	<b>4f</b>	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	65	0	50
9	<b>4g</b>	$\text{CH}_3$	70	75	6

<sup>a</sup> Isolated yields.

<sup>b</sup> Data from Ref. 13a.

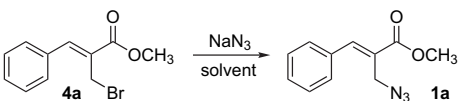
<sup>c</sup> Conditions: 1.0 mmol **2**, 1.0 g Amberlist-15®, 2.0 mmol LiBr, acetonitrile or acetone (3 mL) at 25 °C.

<sup>d</sup> Amberlist-15® (0.5 g/mmol **2b**) was used.

<sup>e</sup> The reaction was carried out with recycled Amberlist-15®.

<sup>f</sup> The reaction was carried out at reflux temperature for 4 h.

Table 2. Conversion of bromide **4a** to azide **1a** under different reaction conditions<sup>a</sup>



	Solvent system	$\text{NaN}_3$ (equiv)	Conversion to <b>1a</b> (%) <sup>b</sup>
1	THF	2.0	5
2	$\text{CH}_3\text{CN}$	2.0	18
3	$\text{Me}_2\text{CO}$	2.0	31
4	$\text{H}_2\text{O}$	2.0	0
5	DMSO <sup>c</sup>	2.0	100
6	DMF <sup>c</sup>	2.0	100
7	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1	2.0	100
8	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1	1.5	100
9	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 <sup>d</sup>	2.0	100
10	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 <sup>d</sup>	1.2	78

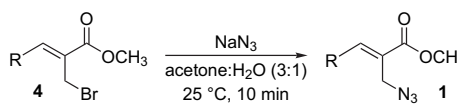
<sup>a</sup> Allylic bromide **4a** (1 mmol) and  $\text{NaN}_3$  (1.2–2.0 mmol) in 4 mL of a given solvent were stirred at 25 °C for 10 min (unless otherwise stated), followed by quenching the reaction mixture with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ .

<sup>b</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

<sup>c</sup> Solvent residue (10–20%) present in the crude reaction product after aqueous workup.

<sup>d</sup> Reaction was quenched ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ ) after 5 min.

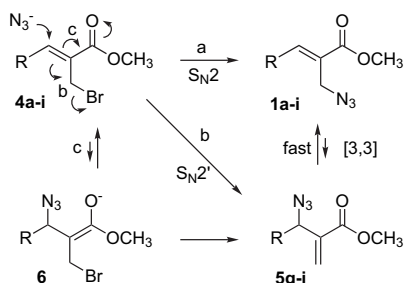


**Table 3.** Synthesis of (*E*)-allylic azides **1** from bromides **4** in acetone/water (3:1)


Product	R	Yield (%) <sup>a</sup>
<b>1a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	97
<b>1b</b>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	93
<b>1c</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	95
<b>1d</b>	( <i>E</i> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	96
<b>1e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
<b>1f</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>b</sup>	97
<b>1g</b>	CH <sub>3</sub> <sup>c</sup>	92
<b>1h</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>c</sup>	95
<b>1i</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH <sup>c</sup>	93

<sup>a</sup> Isolated yields.<sup>b</sup> A higher acetone/water ratio (6:1) was used due to the low solubility of nitro-derivative **4f** in aqueous acetone.<sup>c</sup> Obtained as inseparable mixture of regioisomers **1** and **5**.

Unfortunately, all attempts to isolate any compound by chromatography led to extensive decomposition to an intractable mixture of products.

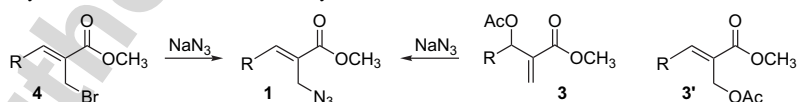
**Scheme 2.**

In order to monitor these transformations by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), reactions of phenyl- (**4a**) and methyl- (**4g**) substituted bromides were also performed in standard NMR tubes, using (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO/D<sub>2</sub>O as the solvent system under the present conditions. For phenyl-substituted allylic bromide **4a**, products arising from rearrangement were not detected

and a quantitative conversion to allylic azide **1a** reached completion after 2 min. In the case of methyl-substituted allylic bromide **4g**, however, conversion to both the allylic azide **1g** and the corresponding rearranged isomer **5g** (ratio **1g**:**5g** ~3:1) was observed in the early stages, with the isomeric ratio being unaltered throughout the entire course of the reaction (conversion higher than 95% was accomplished after 2 min).

These results indicate that alkyl-substituted azides **1g–i** might co-exist with their rearranged isomers **5g–i** in a fast equilibrium shifted to the thermodynamically more stable olefins<sup>20</sup> **1g–i**. The absence of rearranged products for the aryl series **1a–f** might have been due to a stronger stabilization of the double bond by an extensive conjugation through the carboxyl and the aromatic ring, precluding isomerization to the less stable **5a–f**. From a mechanistic view, nucleophilic attack of azide anion on an allylic bromide system would lead to the formation<sup>21</sup> of either S<sub>N</sub>2- or S<sub>N</sub>2'-type products **1** or **5**, respectively (Scheme 2). While the direct S<sub>N</sub>2 attack leading to the more stable **1** (path a) seems to be the exclusive (or at least preferential) pathway for aryl-substituted bromides **4a–f**, the S<sub>N</sub>2' mechanism (path b) or even an addition-elimination process via intermediate **6** (path c) could not be excluded at this moment to account for the formation of alkyl-substituted azides **1g–i**. The DABCO salt concept has been successfully applied for the introduction of nucleophiles at the secondary position of Baylis–Hillman adducts by S<sub>N</sub>2'-type process.<sup>22</sup> In order to tentatively obtain the elusive azide **5a**, we treated bromide **4a** with DABCO followed by the addition of NaN<sub>3</sub>, but the only product formed in the reaction was, again, the S<sub>N</sub>2-type **1a**. Whether the mechanism is a direct S<sub>N</sub>2 (path a) or S<sub>N</sub>2' (path b) still remains to be determined, because in both the cases the product distribution (**1**:**5**) must be regarded as a thermodynamic rather than a kinetic control due to the fast equilibration between the regioisomeric allylic azides.

The superior reactivity of allylic bromides **4** over the acetates **3** was demonstrated by control experiments performed in acetone/water and in DMSO under equivalent conditions. The results summarized in Table 4 clearly show that allylic bromides **4** are much more reactive than acetates **3** (and

**Table 4.** Conversion (%)<sup>a</sup> of allylic acetates **3** and bromides **4** to allylic azides **1**


Entry	Compound	R	Solvent system	Conversion (%)	
				10 min	2 h
1	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	DMSO	100	
	<b>3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	DMSO	65	100
2	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Acetone/H <sub>2</sub> O (3:1)	100	
	<b>3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Acetone/H <sub>2</sub> O (3:1)	18	59
3	<b>4g</b> <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	DMSO	100	
	<b>3g</b> <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	DMSO	47	78
4	<b>4g</b> <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	Acetone/H <sub>2</sub> O (3:1)	100	
	<b>3g</b> <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	Acetone/H <sub>2</sub> O (3:1)	5	58

<sup>a</sup> Conversions to azide **1** were performed by adding NaN<sub>3</sub> (2 mmol) to a stirring solution of acetate **3** or bromide **4** (1 mmol) in 4 mL of acetone/H<sub>2</sub>O (3:1) or DMSO, then quenching the reaction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O after 10 min or 2 h. After aqueous workup the conversion (%) was determined by <sup>1</sup>H NMR integration (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of the crude mixture (~95% purity).

<sup>b</sup> Pure **3** or a mixture of **3**:**3'** (3:1) was employed, leading to similar results.

3') toward azide anion under any given conditions and this difference in reactivity is remarkably enhanced in acetone/water medium (entries 2 and 4).

Finally, simple azido compounds **7–10** (Fig. 1) were also prepared in high yields and short reaction times (10–30 min) from the corresponding bromides and  $\text{NaN}_3$  under aqueous acetone as outlined here.

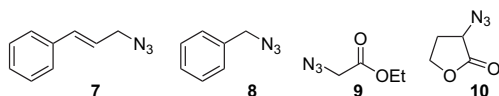


Figure 1.

### 3. Conclusion

The alternative access to 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** by Amberlist-15<sup>®</sup>-mediated bromination of Baylis–Hillman adducts **2** is a synthetically useful transformation, particularly for substrates bearing electron-rich groups. The simple protocol for conversion of allylic bromides **4** to the corresponding azides **1** in acetone/ $\text{H}_2\text{O}$  is straightforward and superior to conventional methods, leading to fast reactions, reproducible conditions, easy workup, and excellent yields, avoiding the use of potential contaminants such as high-boiling solvents or organic additives. The mechanistic aspects involved in these nucleophilic displacements and the application of this simple methodology to more complex systems are currently being investigated.

### 4. Experimental

#### 4.1. General

All chemicals were of reagent grade and were used as received. Melting points were determined using a Microquímica MQPF301 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were acquired with a Perkin–Elmer FTIR 1600 spectrometer using KBr for solids and film for liquid samples (range 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, fully decoupled) spectra were recorded with a Varian AS-400 spectrometer. Samples were prepared in  $\text{CDCl}_3$  solution containing 1–2% tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Chemical shifts are reported in parts per million ( $\delta$ ) relative to TMS. Coupling constants ( $J$ ) are measured in hertz (Hz). Elemental analyses were conducted in a Carlo Erba CHN equipment by UFSC-Central Analítica, Departamento de Química, Florianópolis, SC, Brazil. Purifications by column chromatography were performed with silica gel (Aldrich, 100–200 mesh particle size). Compounds **1a**, **b**<sup>6,8a</sup> and **4a–c**, **e–i**<sup>13,14</sup> were fully characterized spectroscopically (IR,  $^1\text{H}$  NMR, CHN) and showed physical and spectral data in accordance with their expected structure and by comparison with spectral data in literature.

#### 4.2. Typical procedure for the synthesis of 2-(bromomethyl)-2-alkenoates (**4**)

To a stirred solution of a Baylis–Hillman adduct **2** (1.0 mmol) in 3.0 mL of acetonitrile at 25 °C were added

2.0 mmol of LiBr and 1.0 g of Amberlist-15<sup>®</sup> (Merck) and stirring was continued for the time presented in Table 1. The final mixture was filtered, the catalyst was rinsed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the filtrate was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , satd  $\text{NaHCO}_3$ , and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on a short plug of silica gel (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** in the yields presented in Table 1 (not optimized). Solid products were purified by recrystallization with ethanol.

**4.2.1. Methyl (2E,4E)-2-(bromomethyl)-5-phenyl-2,4-pentadienoate (4d).** Yellow solid; mp 86.1–86.6 °C; IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3017, 2942, 1711, 1604, 1236, 742  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  3.85 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.03 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=15.5$ , 11.0 Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 3H), 7.51 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 7.53–7.56 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  24.7, 52.2, 122.4, 126.8, 127.5 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6, 135.8, 142.7, 142.8, 166.3. Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  (%): C, 55.54; H, 4.66. Found: C, 55.93; H, 5.01.

#### 4.3. Typical procedure for the synthesis of 2-(azidomethyl)-2-alkenoates (**1**)

To a stirred solution of the allylic bromides **4** (1.0 mmol) in 4.0 mL of acetone/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1) at 25 °C was added 2.0 mmol of  $\text{NaN}_3$  and stirring was continued for a further 10 min. The final mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on a short plug of silica gel (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(azidomethyl)-2-alkenoates **1** quantitatively.

**4.3.1. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-3-(2-naphthyl)-2-propenoate (1c).** Clear yellow oil; IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3065, 2998, 2951, 2926, 2850, 2109, 1709, 1626  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  3.90 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.46–7.50 (m, 3H), 7.80–7.91 (m, 4H), 8.09 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  47.1, 52.4, 126.3, 126.6, 127.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.6, 129.8, 131.5, 133.0, 133.5, 144.5, 167.4. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (%): C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72. Found: C, 67.11; H, 4.88; N, 15.80.

**4.3.2. Methyl (2E,4E)-2-(azidomethyl)-5-phenyl-2,4-pentadienoate (1d).** White solid; mp 59.2–59.6 °C; IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  2946, 2105, 1705, 1615, 1283  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  3.84 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J=15.0$ , 10.5 Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 3H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.61 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  46.2, 52.5, 122.4, 124.7, 127.8 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.8, 135.9, 143.2, 143.8, 167.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (%): C, 64.19; H, 5.39; N, 17.27. Found: C, 64.53; H, 5.74; N, 16.91.

**4.3.3. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-propenoate (1e).** Clear yellow oil; IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3063, 2999, 2952, 2847, 2099, 1716, 1638  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  3.90 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.32–7.45 (m, 4H), 8.04 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  46.9, 52.3, 126.7, 128.4, 129.5, 130.2, 130.4, 132.5, 134.1, 140.9, 166.7. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$  (%): C, 52.50; H, 4.01; N, 16.70. Found: C, 52.34; H, 3.81; N, 16.58.

**4.3.4. Methyl (*E*)-2-(azidomethyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoate (1f).** Yellow solid; mp 102.5–103.5 °C; IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3107, 3082, 3006, 2955, 2110, 1722, 1633, 1514, 1263  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  3.92 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.59 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  46.5, 52.6, 123.7 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.8, 130.1 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.2, 141.3, 147.8, 166.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$  (%): C, 50.38; H, 3.84; N, 21.36. Found: C, 50.43; H, 4.04; N, 21.31.

**4.3.5. Methyl (*E*)-2-(azidomethyl)-2-butenolate (1g) and methyl 3-azido-2-methylenebutanoate (5g).** Unstable oil, obtained as a mixture with the corresponding isomer **5g** in 90–95% purity (ratio **1g/5g** ~4:1); IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  2993, 2954, 2853, 2107, 1717, 1652  $\text{cm}^{-1}$ ; major isomer (**1g**) exhibited the following spectral properties:  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.93 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 7.19 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.9, 45.6, 52.0, 127.4, 143.9, 166.6. Data for minor isomer (**5g**):  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.36 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.44 (q,  $J=6.5$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.30 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  19.3, 51.7, 56.6, 125.5, 139.8, 165.7.

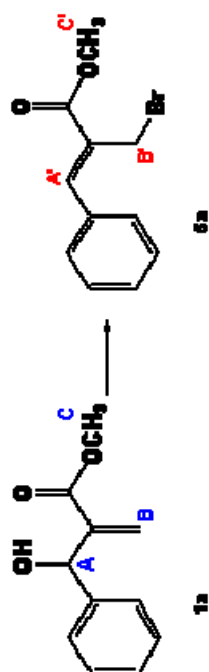
**4.3.6. Methyl (*E*)-2-(azidomethyl)-4-methyl-2-hexenoate (1i).** Unstable oil, obtained as a mixture with the corresponding isomer **5i** in 90–95% purity (ratio **1g/5g** ~9:1); IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  2962, 2930, 2875, 2105, 1719, 1646  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.96 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J=3.5$  Hz, 3H); 1.35–1.52 (m, 2H), 2.41–2.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.85 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  11.7, 20.0, 29.4, 35.2, 45.9, 52.4, 125.3, 154.0, 167.5.

### Acknowledgements

The authors wish to thank Mr. Angelo Ruzza, Mr. Fabio Roehrs, and Central de Análises (Departamento de Química, UFSC, Florianópolis) for spectroscopic analysis. L.F. and M.D.R. are grateful to CAPES and CNPq (Brazil) for fellowships. Financial support by MCT/CNPq (Brazilian Research Council) and FAPESC (Santa Catarina State Research Council, Brazil) is also gratefully acknowledged.

### References and notes

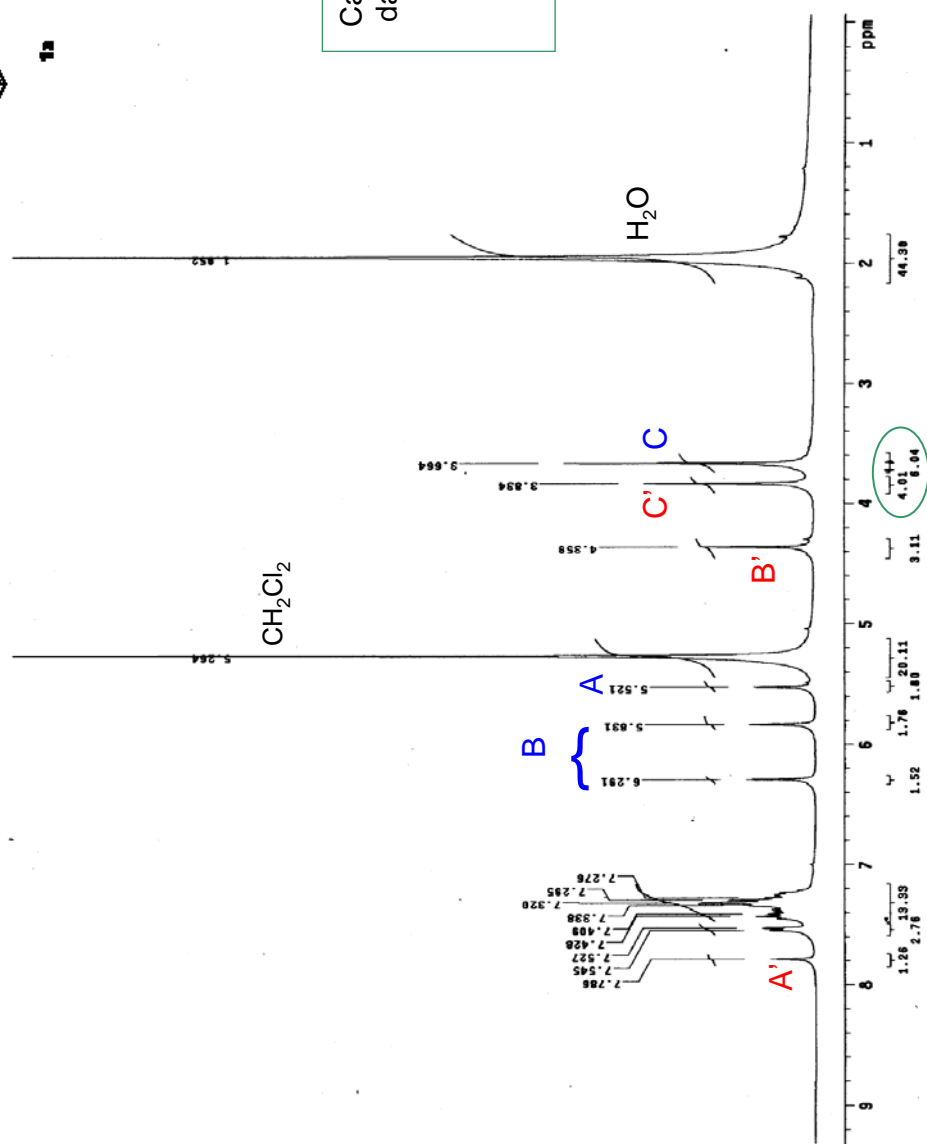
- (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240; (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; (c) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368; (d) Hassner, A. *Azides and Nitrenes*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic: New York, NY, 1984.
- (a) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444–13445; (b) Manginckx, S.; Boeykens, M.; Vliegen, M.; Van der Eycken, J.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 525–529; (c) Cardillo, G.; Fabbri, S.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Piccinelli, F.; Tolomelli, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 533–536; (d) Takasu, H.; Tsuji, Y.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11027–11031; (e) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884–892; (f) Papeo, G.; Posterl, H.; Vianello, P.; Varasi, M. *Synthesis* **2004**, 2886–2892.
- (a) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737–8740; (b) Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7485–7488; (c) Capaccio, C. A. I.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4945–4954; (d) Cleopax, J.; Olesker, A.; Rolland, A.; Gero, S. D.; Forchioni, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1303–1308; (e) Hu, T.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11368–11378; (f) Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5005–5007.
- Gagneux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956–5958.
- (a) Fava, C.; Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2731–2741; (b) Kawabata, H.; Kubo, S.; Hayashi, M. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 153–158; (c) Göksu, S.; Ozalp, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Saripinar, E. *Synthesis* **2004**, 2849–2854; (d) Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769–4771.
- Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005–1010.
- (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; (b) Ciganek, E. *Organic Reactions*; Wiley: New York, NY, 1997; Vol. 51, pp 201–350.
- (a) Foucaud, A.; Guemout, F. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403–408; (b) Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 981–984; (c) Ko, S. H.; Lee, K.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 613–616; (d) Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Kumar, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3055–3058; (e) Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Rambabu, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3059–3063.
- Patra, A.; Roy, A. K.; Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Synlett* **2002**, 1819–1822.
- Lubineau, A.; Augé, J. *Topics in Current Chemistry*; Springer: Berlin, 1999; Vol. 206, pp 2–40.
- Yadav, J. S.; Gupta, M. K.; Pandey, S. K.; Reddy, B. V. S.; Sarma, A. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2761–2763.
- (a) Padwa, A.; Sá, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087–5090; (b) Padwa, A.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231–236.
- (a) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983–9989; (b) Nascimento, M. G.; Zanotto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111–3115.
- (a) Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213–1221; (b) Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357–8361; (c) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849–3859; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114–1117; (e) Foucaud, A.; Gruiec, A. *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943–947; (f) Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. *Synlett* **2005**, 2035–2038.
- Zvak, V.; Kovac, J.; Dandarova, M.; Gracza, T.; Kriz, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 1764–1773.
- (a) Clark, J. H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 17–21; (b) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199–250.
- Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952–8954.
- Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Acta Crystallogr., Sect. E* **2006**, *62*, o3391–o3392.
- Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413–414.
- Cunha, S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 948–951.
- Eagen, M. C.; Cromwell, N. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3863–3866.
- (a) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8798–8804; (b) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477–479.



Cálculo da proporção **1a : 5a** através da análise dos dados de integração:

Hidrogênios **C**(3H) : Hidrogênios **C'**(3H)

4,01 : 6,04 = 40% : 60%



RMN-<sup>1</sup>H, 400MHZ,  
CDCl<sub>3</sub>/TMS

## Preparação de brometos alílicos utilizando catálise heterogênea e sua reatividade frente a nucleófilos

Luciano Fernandes (PG)\*, Marcia Dias Ramos (IC) e Marcus Mandolesi Sá (PQ)\* [lufer@qmc.ufsc.br](mailto:lufer@qmc.ufsc.br)

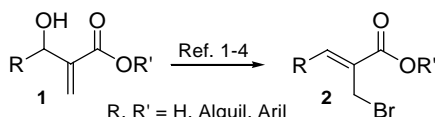
Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900.

Palavras Chave: Baylis-Hillman, brometos alílicos, azidas e ciano derivados.

### Introdução

$\alpha$ -Metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1** (produtos da reação de Baylis-Hillman) têm sido utilizados como precursores na síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos e de ocorrência natural.<sup>1</sup> Por exemplo, álcoois **1** podem ser transformados em brometos alílicos **2**, os quais são intermediários avançados na preparação de feromônios de insetos (Esquema 1).<sup>1,2</sup>

No entanto, as reações de halogenação de **1** normalmente empregam condições drásticas, tais como HBr na presença de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.<sup>3</sup> Já a combinação de sais de haletos com catalisadores heterogêneos tem sido reportada recentemente como opção vantajosa para a obtenção de haletos alílicos **2**.<sup>4</sup>



Esquema 1

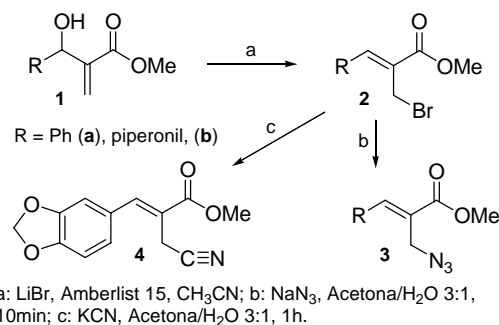
Neste trabalho será apresentado um estudo buscando novas metodologias mais brandas e simples para a preparação de brometos alílicos **2**, bem como sua utilização em transformações posteriores a partir de reações com nucleófilos como NaN<sub>3</sub> e KCN.

### Resultados e Discussão

Os  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1** foram obtidos em bons rendimentos, de acordo com os procedimentos descritos na literatura.<sup>1</sup> Buscando a preparação dos brometos alílicos **2**, foram feitos testes utilizando sais de bromo na presença de Motmorilonita ou NaHSO<sub>4</sub> adsorvido em sílica, de acordo com a literatura.<sup>4b,c</sup> No entanto, os resultados reportados não foram reproduzidos, observando-se baixas conversões aos produtos esperados.

Por outro lado, a utilização de Amberlist 15,<sup>5</sup> um catalisador heterogêneo ácido, na presença de LiBr em CH<sub>3</sub>CN forneceu os correspondentes brometos alílicos **2a** e **2b** em 1 hora de reação e excelentes rendimentos (85-90%) (Esquema 2).

A preparação de azidas<sup>6</sup> e nitrilas alílicas<sup>7</sup> a partir dos correspondentes brometos derivados da reação de Baylis-Hillman ainda não está descrita na literatura. Dessa forma, procedeu-se a reações dos brometos **2a** e **2b** com azoteto de sódio (NaN<sub>3</sub>) em meio aquoso,<sup>8</sup> fornecendo os azido derivados **3a** e **3b** em rendimentos elevados (>90%).



a: LiBr, Amberlist 15, CH<sub>3</sub>CN; b: NaN<sub>3</sub>, Acetona/H<sub>2</sub>O 3:1, 10min; c: KCN, Acetona/H<sub>2</sub>O 3:1, 1h.

Esquema 2

Já na reação do brometo alílico **2b** com KCN em acetona/H<sub>2</sub>O, obteve-se o ciano derivado **4**, com rendimento bruto de 70% (Esquema 2). Além do composto multifuncional **4** ser inédito e um potencial bloco de construção em síntese, estes resultados demonstram que nucleófilos atacam o carbono primário dos brometos **2** em reações do tipo S<sub>N</sub>2, sem fornecer produtos de rearranjo alílico.

### Conclusões

A metodologia empregando LiBr/Amberlist 15 para a conversão dos produtos de Baylis-Hillman **1** nos respectivos brometos alílicos **2** possibilitou a obtenção destes importantes intermediários em altos rendimentos, condições simples e reduzido impacto ambiental. Posterior conversão rápida para as azidas **3** e para o novo ciano derivado **4** demonstra a versatilidade destes interessantes blocos de construção e a possibilidade de obtenção direta (*one-pot*) de azidas **3** e nitrilas alílicas **4** a partir de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **1**.

### Agradecimentos

#### DQ/UFSC, CAPES, FAPESC, CNPq

<sup>1</sup> (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811. (b) Ciganek, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, N.Y., **1997**, vol. 51, 201.

<sup>2</sup> Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9983.

<sup>3</sup> Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1213.

<sup>4</sup> (a) Foucaud, A.; Gruiec, A. *New J. Chem.* **1991**, 15, 943; (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New J. Chem.* **2001**, 25, 1114; (c) Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8357.

<sup>5</sup> Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Lasemi, Z. *Synlett* **2004**, 635.

<sup>6</sup> (a) Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 1005; (b) Foucaud, A.; Guemmout, F. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403; (c) Yadav, J. S.; Gupta, M. K.; Pandey, S. K.; Reddy, B. V. S.; Sarma, A. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2761.

<sup>7</sup> Lee, K.-J.; Lee, C. H.; Song, S. Y.; Cho, H. I.; Yang, J. W. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 1103.

<sup>8</sup> Fernandes, L.; Sá, M. M. *Abstract - BMOS-11*, **2005**, Pôster 221 Canela/RS.



## Síntese de triazóis e triazolininas a partir de azidas alílicas derivadas de produtos de Baylis-Hillman

Marcia Dias Ramos (IC), Luciano Fernandes (PG) e Marcus Mandolesi Sá (PQ)\* [msa@gmc.ufsc.br](mailto:msa@gmc.ufsc.br)

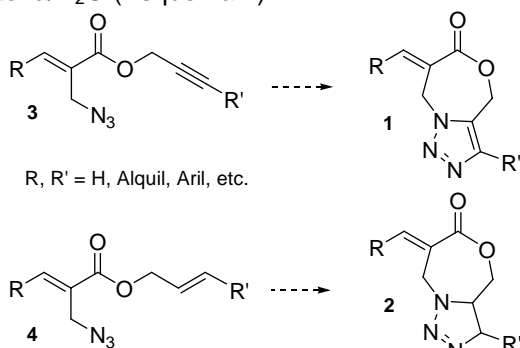
Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900.

Palavras Chave: Baylis-Hillman, azidas alílicas, triazóis e triazolininas

### Introdução

1,2,3-Triazóis e triazolininas são compostos que possuem reconhecidas propriedades biológicas e numerosas aplicações no campo farmacêutico e agroquímico, além de serem empregados como intermediários na síntese de substâncias de importância terapêutica.<sup>1,2</sup> Apesar da vasta aplicação de produtos da reação de Baylis-Hillman em síntese orgânica,<sup>3</sup> a preparação de triazóis e análogos a partir de azidas alílicas tem recebido interesse limitado.<sup>4</sup>

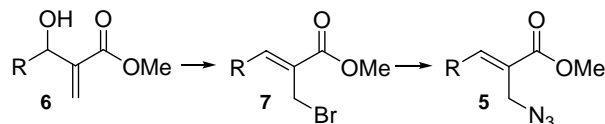
Este trabalho consiste no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de triazolooxazepinonas **1**<sup>5</sup> e derivados triazolinínicos **2**, a partir, respectivamente, de reações de cicloadição intramolecular de azidoésteres propargílicos **3** e alílicos **4** (Esquema 1). Os azidoésteres **3** e **4** serão preparados a partir de azidas alílicas **5**, por sua vez obtidas em altos rendimentos e condições brandas via brominação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **6** (produtos de Baylis-Hillman) seguido de tratamento dos brometos alílicos resultantes **7** com NaN<sub>3</sub> em acetona/H<sub>2</sub>O (Esquema 2).



### Resultados e Discussão

As azidas alílicas **5** foram preparadas em bons rendimentos globais, seguindo protocolos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa (Esquema 2).<sup>6,7</sup>

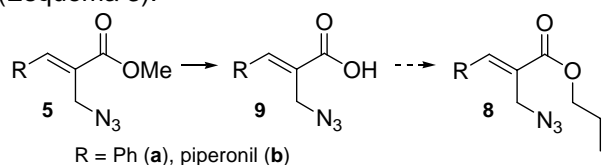
De forma a obter o éster alílico **8a**, foram realizadas tentativas de transesterificação do éster metílico **5a** com excesso de álcool alílico na presença de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, variando-se a concentração de ácido, temperatura e tempo de reação. Entretanto, as condições estudadas não foram eficientes para se observar produtos de transesterificação em grande extensão. Longos tempos de reação e concentrações elevadas de ácido provocaram a decomposição parcial do azido composto.



R = Ph (a), piperonil (b), 4-NO<sub>2</sub>Ph (c), 2-NO<sub>2</sub>Ph (d), 2-ClPh (e)

Esquema 2

Uma estratégia alternativa em duas etapas consiste na hidrólise inicial dos ésteres **5** seguido de esterificação dos ácidos correspondentes **9** (Esquema 3).



Após testar diversas condições reacionais, a hidrólise do éster **5a** sob condições básicas (KOH<sub>(aq)</sub>, MeOH, 3 dias, 25 °C) forneceu o ácido **9a** em 85% de rendimento, após recristalização em metanol/água (p.f. = 134 °C). Já a hidrólise básica da azida derivada do piperonal **5b** forneceu o respectivo ácido **9b** em 89% de rendimento, porém com tempos de reação mais extensos (4 dias). Por sua vez, tentativas preliminares de esterificação do ácido **9a** com álcool alílico na presença de TsOH forneceu o éster esperado **8a**, o qual encontra-se em etapa de purificação.

### Conclusões

As rotas sintéticas para obtenção dos ésteres **8** estão em andamento, com perspectivas de êxito utilizando a metodologia em duas etapas a partir das azidas **5**. Os ésteres **8**, e análogos, serão posteriormente submetidos aos estudos visando a obtenção dos heterociclos inéditos **1** e **2**, a partir de reações de ciclização intramolecular 1,3-dipolar.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESC, DQ/UFSC

<sup>1</sup> Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444.

<sup>2</sup> Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884.

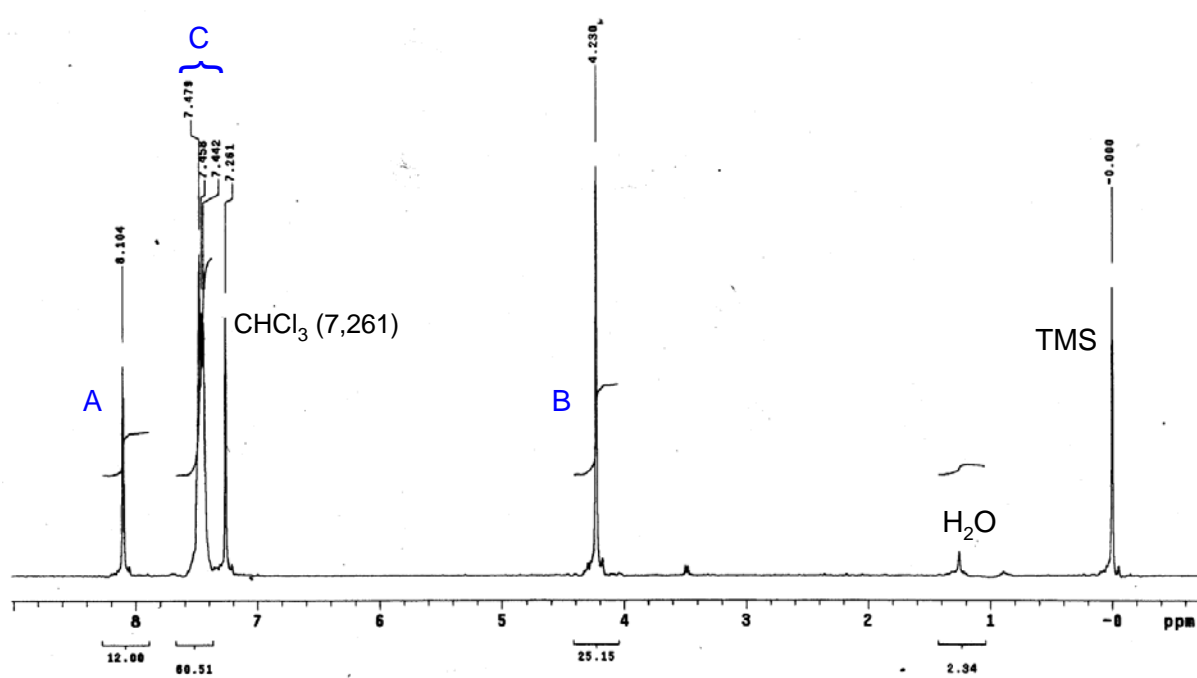
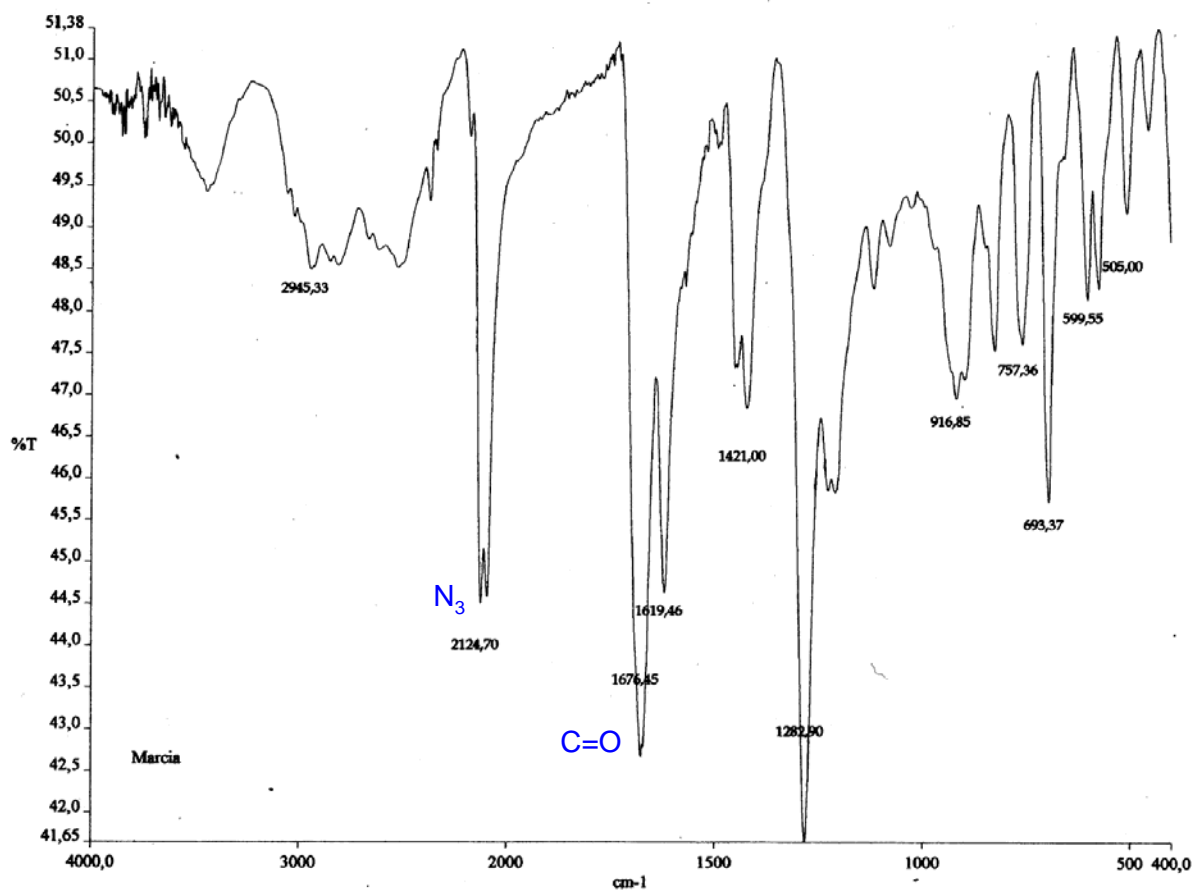
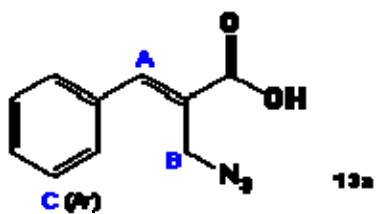
<sup>3</sup> Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.

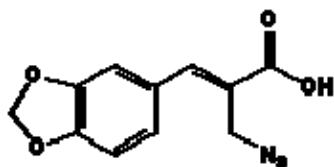
<sup>4</sup> Ko, S. H.; Lee, K.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 613.

<sup>5</sup> Nilov, D.; Räcker, R.; Reiser, O. *Synthesis* **2002**, 2232.

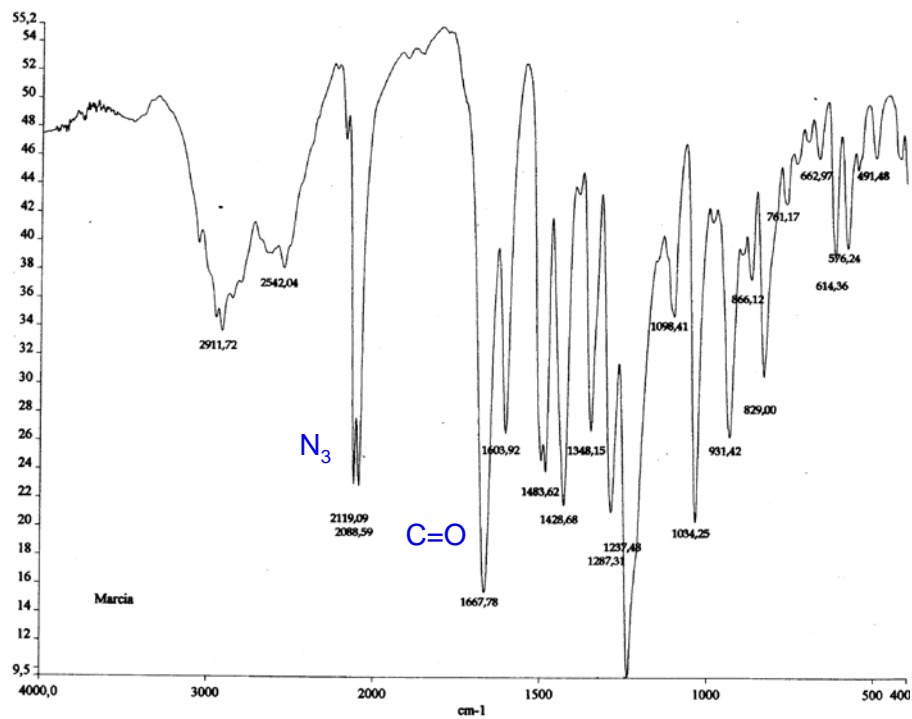
<sup>6</sup> a) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983; b) Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005.

<sup>7</sup> Fernandes, L.; Sá, M. M. *Abstract - BMOS-11*, **2005**, Canela/RS, Pôster 221.

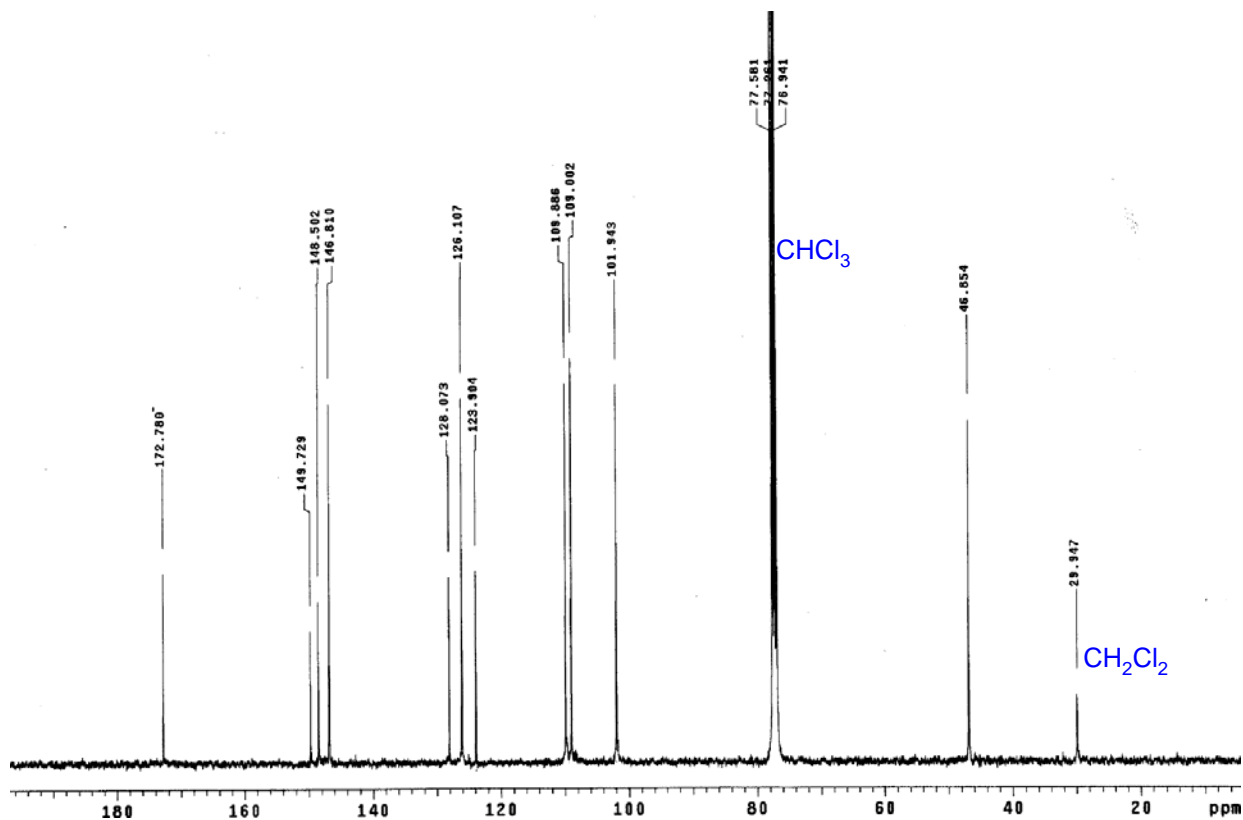




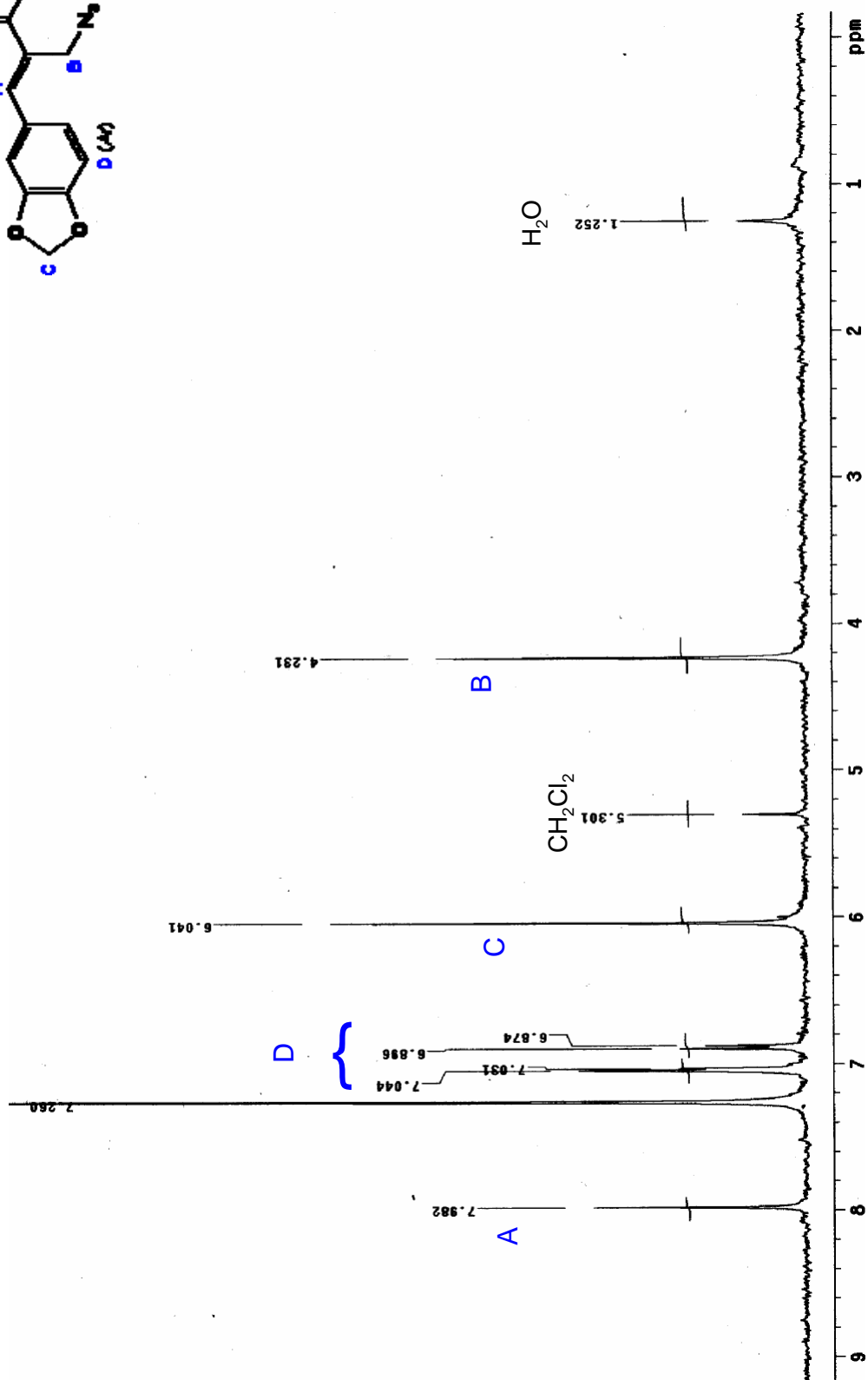
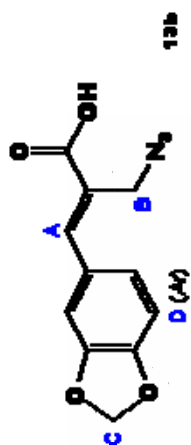
12b



IV, KBr

RMN-<sup>13</sup>C, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS





RMN-<sup>1</sup>H, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS